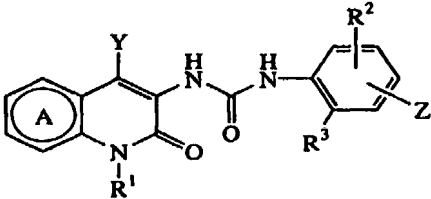
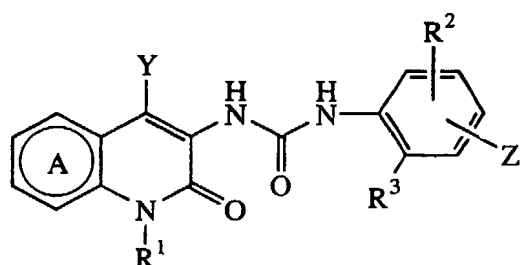




<p>(51) 国際特許分類6 C07D 471/04, A61K 31/435</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/09505</p> <p>(43) 国際公開日 2000年2月24日(24.02.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/04257</p> <p>(22) 国際出願日 1999年8月5日(05.08.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/226685 1998年8月11日(11.08.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.)(JP/JP) 〒541-8510 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2-8 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 村岡正実(MURAOKA, Masami)(JP/JP) 〒560-0053 大阪府豊中市向丘1丁目1-10 Osaka, (JP) 坂 仁志(BAN, Hitoshi)(JP/JP) 〒662-0831 兵庫県西宮市丸橋町4-15 住友製薬西宮寮219 Hyogo, (JP) 大橋尚仁(OHASHI, Naohito)(JP/JP) 〒569-1020 大阪府高槻市高見台6-5 Osaka, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 中村敏夫(NAKAMURA, Toshio) 〒554-0022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1-98 住友製薬株式会社 知的財産部内 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: NAPHTHYRIDINE DERIVATIVES</p> <p>(54)発明の名称 ナフチリジン誘導体</p> <div style="text-align: center;">  <p>(1)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Compounds represented by general formula (1), prodrugs thereof or pharmaceutically acceptable salts of the same which are useful as remedies for hyperlipemia and arteriosclerosis because of having an acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT) inhibitory effect, wherein the ring A represents an optionally substituted pyridine ring; Y represents optionally substituted alkyl, etc.; R<sup>1</sup> represents hydrogen, optionally substituted alkyl, etc.; R<sup>2</sup> represents hydrogen or lower alkyl; R<sup>3</sup> represents lower alkyl; and Z represents: 1) -D<sup>1</sup>-Q (wherein D<sup>1</sup> represents a bond, divalent C<sub>1-8</sub> hydrocarbyl, etc.; and Q represents hydroxy, carboxy, etc.; or 2) -D<sup>2</sup>-M-E-W (wherein D<sup>2</sup> represents a bond, a divalent C<sub>1-8</sub> hydrocarbyl, etc.; M represents oxygen, sulfur, etc.; E represents a bond, divalent C<sub>1-8</sub> hydrocarbyl, etc.; and W represents hydroxy, carboxy, etc.</p>		

一般式 (1)



〔式中、環Aは置換もしくは無置換のピリジン環を、Yは置換もしくは無置換のアルキル基等を、R<sup>1</sup>は水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基等を、R<sup>2</sup>は水素原子または低級アルキル基を、R<sup>3</sup>は低級アルキル基を、Zは、

1) -D<sup>1</sup>-Q〔式中、D<sup>1</sup>は結合手または2価のC<sub>1-8</sub>炭化水素基等を表し、Qは水酸基、カルボキシル基等を表す。〕または、

2) -D<sup>2</sup>-M-E-W〔式中、D<sup>2</sup>は結合手または2価のC<sub>1-8</sub>炭化水素基等を表し、Mは酸素原子、硫黄原子等を表し、Eは結合手、2価のC<sub>1-8</sub>炭化水素基等を表し、Wは水酸基、カルボキシル基等を表す。〕

を表す。〕

で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩は、アシル-CoA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）阻害作用を有し、高脂血症治療薬および動脈硬化治療薬として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア		共和国	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MW	マラウイ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

## 明 細 書

### ナフチリジン誘導体

#### 5 技術分野

本発明は、アシル-CoA:コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害作用を有し、高脂血症治療薬および動脈硬化治療薬として有用な化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩、及びそれらの用途に関する。

10

#### 背景技術

先進国における死因の上位を占める脳卒中等の脳血管障害、心筋梗塞などは、いずれも動脈硬化を基礎疾患として発症する。疫学調査の結果から、高コレステロール血症が動脈硬化の危険因子の一つであることが指摘され、同疾患の予防・治療には、現在主に血中コレステロールを低下させる抗高脂血症薬が用いられているが、効果の点で決定的なものはない。近年、動脈硬化症の病変においてマクロファージ由来の細胞がコレステロールエステルを脂肪滴として細胞内に蓄積し、泡沫化していることが観察され、病変の進展に深くかかわっていることが明らかとなって来た (Arteriosclerosis 10, 164~177, 1990)。また、動脈硬化病変部位の血管壁の ACAT 活性が高くなっており、血管壁にコレステロールエステルが蓄積していることが報告されている (Biochem. Biophys. Acta 617, 458-471, 1980)。従って、コレステロールのエステル化酵素である ACAT の阻害剤は、マクロファージの泡沫化を抑制し、病変部位でのコレステロールエステルの蓄積を抑制することにより、動脈硬化病変の形成あるいは進展を抑制することができる。

25 一方、食物中のコレステロールは腸上皮細胞において遊離の形で吸収された後、ACAT によりエステル化されカイロミクロンの形で血液中に放出される。従って、ACAT の阻害剤は、食物中コレステロールの腸管吸収を抑制し、さらに腸管へ放出さ

れたコレステロールの再吸収をも抑制し、血中コレステロールを低下させる (J. Lipid. Research, 34, 279-294, 1993)。

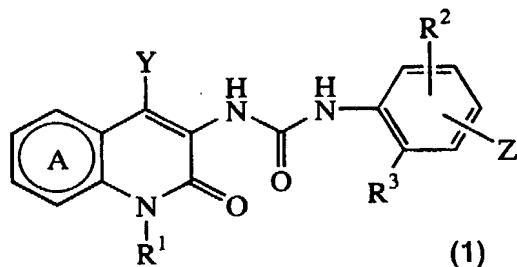
公開特許公報平成9年第48780号ではA C A T阻害活性のあるナフチリジン誘導体を開示している。該公報に開示された化合物は本発明の化合物の一部を含むが、その  
5 実施例等に本発明の化合物が具体的に記載されてはいない。

### 発明の開示

本発明の課題は、A C A T阻害活性を有し、高脂血症治療薬および動脈硬化治療薬として有用な化合物を提供することにある。

- 10 本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意検討を重ね、下記一般式(1)または(51)で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩(以下、本明細書に於いて「本発明化合物」と略すことがある)が強力なA C A T阻害作用を有していることを見出し、本発明を完成するに至った。即ち、本発明は次のものに関する。

- 15 [1] 一般式(1)



[式中、環Aは置換もしくは無置換のピリジン環を表す。

Yは置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換の芳香族基を表す。

- 20 R<sup>1</sup>は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、または置換もしくは無置換のシクロアルキル基を表す。

R<sup>2</sup>は水素原子または低級アルキル基を表す。

R<sup>3</sup>は低級アルキル基を表す。

Zは、

1)  $-D^1-Q$

[式中、D<sup>1</sup>は結合手または不飽和結合を含んでいてもよい炭素原子数1～8の2価の炭化水素基を表し、Qは水酸基、カルボキシ基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、または式： $-NR^4R^5$  (R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は互いに独立して、水素原子、低級アルコキシ基置換もしくは無置換の低級アルキル基、シクロアルキル基またはアラルキル基を表すか、またはR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が互いに結合してそれらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに式： $-NR^8-$  (R<sup>8</sup>は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のフェニル基、置換もしくは無置換のベンジル基、または低級アルコキシカルボニル基を表す。) で表される基を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が4から8個の飽和環状アミノ基を表す。) を表す。但し、Qが置換もしくは無置換のヘテロアリール基である場合は、D<sup>1</sup>は結合手とはならない。]

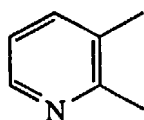
または、

2)  $-D^2-M-E-W$

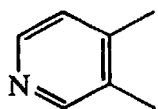
[式中、D<sup>2</sup>は結合手または不飽和結合を含んでいてもよい炭素原子数1～8の2価の炭化水素基を表し、Mは酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基もしくはスルホニル基、または式： $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ もしくは $-NR^6-$  (R<sup>6</sup>は水素原子もしくは低級アルキル基を表す。) で表される基を表し、Eは結合手または不飽和結合を含んでいてもよい炭素原子数1～8の2価の炭化水素基を表し、Wは水酸基、カルボキシ基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、または式： $-NR^4R^5$  (R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は前記の意味を表す。) で表される基を表す。但し、Wが水酸基、カルボキシ基もしくは式： $-NR^4R^5$  で表される基の時はEは結合手とはならない。]

で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

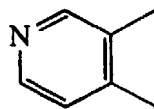
[2] 環Aが式(a)、(b)または(c)：



(a)



(b)



(c)

のいずれかで表される基である、[1]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

5 [3] Yが置換もしくは無置換の芳香族基である、[2]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

[4] R<sup>1</sup>が置換もしくは無置換のアルキル基、または置換もしくは無置換のアルケニル基である、[3]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

10 [5] 環Aが無置換のピリジン環である、[4]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

[6] Yが低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたフェニル基、または低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたピリジル基である、[5]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

15 [7] Zが式：-D<sup>1</sup>-Qで表される基であり、D<sup>1</sup>が炭素原子数1～4の2価の炭化水素基であり、Qが水酸基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、または式：-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>で表される基である、[6]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

20 [8] Zが式：-D<sup>1</sup>-Qで表される基であり、D<sup>1</sup>がメチレン基もしくはエチレン基であり、Qが水酸基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、または式：-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> (R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は互いに独立して低級アルキル基を表すか、またはR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が互いに結合してそれらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに式：-NR<sup>8</sup>- (R<sup>8</sup>は水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルコキシカルボニル基またはベンジル基を表す。) で表される基を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する原子数が5または6個の飽和環状アミノ基を表す。) で表される基

25

である、[6]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

[9] Zがヒドロキシメチル基、(1-ピラゾリル)メチル基、2-(1-ピラゾリル)エチル基、(3,5-ジメチル-1-ピラゾリル)メチル基、(1-イミダゾリル)メチル基、2-(1-イミダゾリル)エチル基、(2-メチル-1-イミダゾリル)メチル基、(1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル基、2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル基、(1-ピペリジニル)メチル基、(1-ピロリジニル)メチル基、(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル基、モルホリノメチル基、ジエチルアミノメチル基もしくはジプロピルアミノメチル基である、[5]もしくは[6]記載の化合物またはそれらのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

[10] Zが式： $-D^2-M-E-W$ で表される基であり、 $D^2$ が結合手もしくは炭素原子数1~4の2価の炭化水素基であり、Mが酸素原子、または式： $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ もしくは $-NR^6-$ で表される基であり、Eが炭素原子数1~4の2価の炭化水素基であり、Wが水酸基、カルボキシ基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、もしくは式： $-NR^4R^5$ で表される基である、[6]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

[11] Zが式： $-D^2-M-E-W$ で表される基であり、 $D^2$ が結合手、メチレン基もしくはエチレン基であり、Mが酸素原子または式： $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ もしくは $-NR^6-$ で表される基であり、Eが炭素原子数1~4の2価の炭化水素基であり、Wが水酸基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、または式： $-NR^4R^5$  ( $R^4$ および $R^5$ は互いに独立して低級アルキル基を表すか、または $R^4$ および $R^5$ が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに式： $-NR^8-$  ( $R^8$ は水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルコキシカルボニル基、またはベンジル基を表す。) で表される基を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する原子数が5または6個の飽和環状アミノ基を表す。) で表される基である、[6]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれ

らの薬学的に許容される塩。

[12] Zが式： $-D^2-M-E-W$ で表される基であり、 $D^2$ が結合手、メチレン基もしくはエチレン基であり、Mが式： $-NHC(=O)-$ もしくは $-C(=O)NH-$ で表される基である、[6]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれら

5 の薬学的に許容される塩。

[13] Zが(2-ピリジル)メトキシ基、2-(2-ピリジル)エトキシ基、(3-ピリジル)メトキシ基、2-(3-ピリジル)エトキシ基、(4-ピリジル)メトキシ基、2-(4-ピリジル)エトキシ基、2-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)エトキシ基、3-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロポキシ基、  
10 2-(ジエチルアミノ)エトキシ基、3-(ジエチルアミノ)プロポキシ基、2-(1-ピペリジニル)エトキシ基、3-(1-ピペリジニル)プロポキシ基、2-(モルホリノ)エトキシ基、3-(モルホリノ)プロポキシ基、(2-ピリジル)メトキシメチル基、(3-ピリジル)メトキシメチル基、(4-ピリジル)メトキシメチル基、{3-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロポキシ}メチル基、  
15 (2-ピリジル)メチルアミノメチル基、(3-ピリジル)メチルアミノメチル基、(4-ピリジル)メチルアミノメチル基、{N-(2-ピリジル)メチル-N-メチル}アミノメチル基、{N-(3-ピリジル)メチル-N-メチル}アミノメチル基または{N-(4-ピリジル)メチル-N-メチル}アミノメチル基である、[6]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

20 [14]  $R^2$ が水素原子であり、 $R^3$ がイソプロピル基もしくはtert-ブチル基である、[6]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

[15]  $R^2$ および $R^3$ がイソプロピル基である、[6]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

25 [16]  $R^2$ が水素原子であり、 $R^3$ がイソプロピル基もしくはtert-ブチル基である、[9]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。



[17]  $R^2$ および $R^3$ がイソプロピル基である、[13]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

[18] Zが式： $-D^1-Q$ で表される基であり、 $D^1$ が結合手であり、Qが水酸基または式： $-NR^4R^5$ で表される基である、[4]記載の化合物もしくはそのプロド

5 ラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

[19] Yが式： $-M^1-E^1-T$  ( $M^1$ は結合手、酸素原子、硫黄原子もしくは式： $-NR^{61}-$  ( $R^{61}$ は水素原子もしくは低級アルキル基を表す。))を表し、 $E^1$ は不飽和結合を含んでもよい炭素原子数1~8の2価の炭化水素基を表し、Tは水酸基、ハロゲン原子、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカル

10 ボニル基、シアノ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、メタンスルホニルオキシ基、アルキル置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、フタルイミド基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、

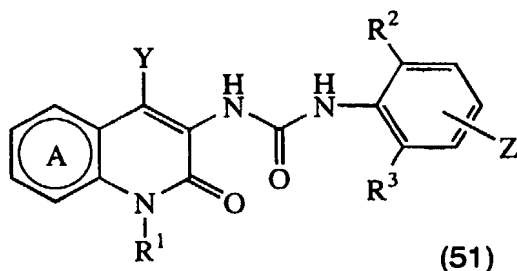
15 または式： $-NR^{41}R^{51}$  ( $R^{41}$ および $R^{51}$ は互いに独立して、水素原子、低級アルコキシ基置換もしくは無置換の低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、もしくはアラルキル基を表すか、または $R^{41}$ および $R^{51}$ が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに式： $-NR^{81}-$  ( $R^{81}$ は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のフェニル基、置換もしくは無置換のベンジル基または低級アルコキシカルボニル基を表す。))

20 で表される基を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が4から8個の飽和環状アミノ基を表す。)もしくは $-C(=O)NR^{41}R^{51}$  ( $R^{41}$ および $R^{51}$ は前記の意味を表す。)で表される基を表す。)で表される基で置換されたフェニル基である、[18]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

[20]  $M^1$ が酸素原子であり、 $E^1$ が炭素原子数2~4の炭化水素基であり、Tが水酸基もしくは式： $-NR^{41}R^{51}$ で表される基である、[19]記載の化合物もしくは

はそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

[21] 一般式(51)



(式中、環A、Y、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびZは[1]と同じ意味を表す。)で表される、

5 [1]～[20]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

[22] [1]～[21]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩を含有する医薬。

10 [23] [1]～[21]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有するアシルCoA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）阻害剤。

[24] [1]～[21]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する高脂血症または動脈硬化治療剤。

15 [25] [1]～[21]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩の、アシルCoA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）阻害剤の製造に於ける使用。

[26] [1]～[21]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩の、高脂血症または動脈硬化治療剤の製造に於ける使用。

20

[27] [1]～[21]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩の治療上有効な量を投与することからなる、患者に於いてアシルCoA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）を阻害す

る方法。

[28] [1]~[21]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩の治療上有効な量を投与することからなる、患者に於ける高脂血症または動脈硬化を治療する方法。

5

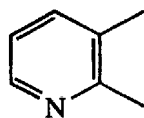
本発明における各種の基を詳細に説明すると次の通りである。なお、特に指示のない限り、各々の基の説明は他の置換基の一部である場合も含む。

本発明でいう低級とは当該基のアルキル部分が低級アルキル基であることを意味し、そのような低級アルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、  
10 ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の炭素原子数が1~6個の低級アルキル基を挙げることができる。

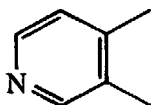
ハロゲン原子としては例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

15

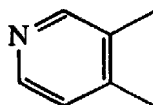
環Aは置換基を有していてもよいピリジン環を表し、その窒素原子は縮合環の縮合位置を除くいずれの場所にあってもよいが、下記(a)(b)(c)で表されるものが好ましい。



(a)



(b)



(c)

20 また、ピリジン環の置換基としては、例えば低級アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基等が挙げられる。ピリジン環の置換基は一個または同一もしくは異なって複数個あってもよい。

25

アルキル基としては、例えば直鎖または分枝した炭素原子数 1 ～ 15 個のアルキル基が挙げられ、具体的には例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、2-ブチル、2-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、ペンチル、3-ペンチル、3-メチルブチル、ヘキシル、3-ヘキシル、4-メチルペンチル、4-ヘ  
5 プチル、オクチル、4-オクチル、デシル、ウンデシルまたはペンタデシル等が挙げられる。

アルケニル基としては、例えば直鎖または分枝した炭素原子数 2 ～ 15 個のアルケニル基が挙げられ、具体的には例えばビニル、アリル、2-プロペニル、2-メチル  
10 -2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、4-ペンテニル、3-ヘキセニル、3-エチル-2-ペンテニルまたは4-エチル-3-ヘキセニル等が挙げられる。

アルキニル基としては、例えば直鎖または分枝した炭素原子数 3 ～ 15 個のアルキニル基が挙げられ、具体的には例えば2-プロピニル、3-ブチニル、4-ペンチニル、3-ヘキシニル、5-メチル-2-ヘキシニルまたは6-メチル-4-ヘブチニル等が挙げられる。  
15

シクロアルキル基としては、例えば炭素原子数 3 ～ 8 個のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチルまたはシクロオクチル等が挙げられる。  
20

Yにおける芳香族基としてはアリール基またはヘテロアリール基が挙げられる。

25 アリール基としては、例えばフェニル基またはナフチル基等の炭素原子数 10 個以下のアリール基が挙げられる。

ヘテロアリール基としては、例えば窒素原子を1～2個含む5～6員単環式の基、  
 窒素原子を1～2個と酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5～6員単環式の  
 基、酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5員単環式の基、または窒素原子1  
 ～4個を含み、6員環と5または6員環が縮合した二環式の基等が挙げられ、具体的  
 5 には、例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-イミダゾリル、ピ  
 ラジニル、2-ピリミジニル、3-ピリダジニル、3-オキサジアゾリル、2-チア  
 ザゾリル、3-イソチアゾリル、2-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、2-フリ  
 ル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-キノリル、8-キノリル、2-  
 キナゾリニルまたは8-ブリニル等が挙げられる。

10

置換芳香族基の置換基としては、一個または同一もしくは異なって複数個あっても  
 よく、例えばハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、水酸基、  
 メチレンジオキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、低級  
 アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミ  
 15 ノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカ  
 ルボニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、  
 低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ  
 基、低級アルキルスルホンアミド基、または式： $-M^1-E^1-T$  ( $M^1$ は結合手、酸  
 素原子、硫黄原子もしくは式： $-NR^{61}-$  ( $R^{61}$ は水素原子もしくは低級アルキル  
 20 基を表す。))で表される基を表し、 $E^1$ は不飽和結合を含んでいてもよい炭素原子数  
 1～8の2価の炭化水素基を表し、 $T$ は水酸基、ハロゲン原子、カルボキシ基、低  
 級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、シアノ基、ベンジルオキ  
 シ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級ア  
 ルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、メタンスルホニルオキシ基、ア  
 25 ルキル置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシ基、低級アルカノイルアミノ  
 基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、フタルイ  
 ミド基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、または式： $-NR^{41}R^{51}$  ( $R^{41}$

- および $R^{5'}$ は互いに独立して、水素原子、低級アルコキシ基置換もしくは無置換の低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、もしくはアラルキル基を表すか、または $R^{4'}$ および $R^{5'}$ が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに式： $-NR^{8'}$ （ $R^{8'}$ は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のフェニル基、置換もしくは無置換のベンジル基または低級アルコキシカルボニル基を表す。）で表される基を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が4から8個の飽和環状アミノ基を表す。）もしくは式： $-C(=O)NR^{4'}R^{5'}$ （ $R^{4'}$ および $R^{5'}$ は前記の意味を表す。）で表される基を表す。）が挙げられる。

10

$R^8$ または $R^{8'}$ に於ける置換低級アルキル基、置換フェニル基および置換ベンジル基の置換基は、1つまたは複数、同一または異なって置換していてよく、例えば水酸基、ハロゲン原子または低級アルコキシ基が挙げられる。

- 15 不飽和結合を含んでもよい炭素原子数1～8の2価の炭化水素基としては、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレンもしくはヘキサメチレン等のアルキレン鎖、プロペニレンもしくはブテニレン等のアルケニレン鎖、またはエチニレン、プロピニレンもしくはブチニレン等のアルキニレン鎖が挙げられる。

20

- Q、WおよびTにおけるヘテロアリール基としては、例えば窒素原子を1～3個含む5～6員環の基、酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5員環の基、窒素原子1～4個を含み、6員環と5または6員環が縮合した二環式の基等が挙げられ、具体的には、例えば1-ピロリル、1-ピラゾリル、1-イミダゾリル、1, 2, 4-  
 25 トリアゾール-1-イル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリルまたは2-キノリル等が挙げられる。  
 Q、WおよびTにおける置換ヘテロアリール基の置換基としては、低級アルキル基、

低級アルコキシ基またはハロゲン原子が挙げられ、一個または同一もしくは異なって複数個置換されていてもよい。

式： $-NR^4R^5$ もしくは $-NR^{4'}R^{5'}$ で表される基が形成する環状アミノ基としては、例えば環を構成する原子数が6個、即ち6員環である基、例えば1-ピペリジニル、4-モルホリニル、4-低級アルキル-1-ピペラジニル、4-フェニル-1-ピペラジニルもしくは4-ベンジル-1-ピペラジニル等、5員環である基、例えば1-ピロリジニル等、または7員環である基、例えば1-ホモピペリジニル等が挙げられる。

10

置換アルキル基、置換シクロアルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基の置換基は一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、置換基としては、例えばハロゲン原子、シアノ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、トリフルオロメチル基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、フタルイミド基、ヘテロアリール基または式： $-NR^{4'}R^{5'}$  ( $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ は前記の意味を表す。) で表される基が挙げられる。

20

また置換アルキル基として、置換もしくは無置換のシクロアルキル基が置換した炭素原子1～6個のアルキル基、またはアラルキル基もしくは置換アラルキル基も挙げられる。

25

アラルキル基としては前記アリール基が置換した炭素原子数1～6個のアルキル基が挙げられ、例えばベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチルまたは2-





で置換されたフェニル基または低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたピリジル基が挙げられる。

- 5  $R^1$ における好ましい基としては、例えば水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、または置換もしくは無置換のアルケニル基が挙げられる。置換アルキル基および置換アルケニル基の置換基としては、一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、好ましくは、フッ素もしくは塩素等のハロゲン原子、シアノ基、ベンジルオキシ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、カルボ
- 10 キシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アリール基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、フタルイミド基またはヘテロアリール基が挙げられる。更に好ましい置換基としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、2-ピリジル基、3-ピリジルまたは4-
- 15 ピリジル基等が挙げられる。 $R^1$ におけるさらに好ましい基としては無置換のアルキル基もしくはアルケニル基が挙げられる。

- $R^2$ における好ましい基としては水素原子、メチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルが挙げられる。 $R^3$ における好ましい基としてはイソプロピルまたはtert-
- 20 ブチルが挙げられる。

- $D^1$ における好ましい基としては、メチレンまたはエチレンが挙げられる。 $Q$ における好ましい基としては、水酸基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、または式： $-NR^4R^5$  ( $R^4$ および $R^5$ は前記の意味を表す。) で表される基が挙げられ
- 25 る。さらに好ましい基としては、水酸基、1-ピラゾリル、3, 5-ジメチル-1-ピラゾリル、1-イミダゾリル、2-メチル-1-イミダゾリル、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1-ピペリジニル、1-ピロリジニル、4-メチル-1-ピペ

ラジニル、モルホリノ、ジエチルアミノまたはジプロピルアミノ等が挙げられる。

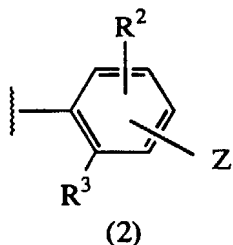
D<sup>2</sup>における好ましい基としては、結合手、メチレンもしくはエチレンが挙げられる。Mにおける好ましい基としては、酸素原子または式： $-\text{NHC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ もしくは $-\text{NR}^6-$ で表される基が挙げられる。

Eにおける好ましい基としては、メチレン、エチレンもしくはトリメチレンが挙げられる。

Wにおける好ましい基としては、水酸基、置換もしくは無置換のヘテロアール基、または式： $-\text{NR}^4\text{R}^5$ で表される基が挙げられる。さらに好ましい基としては、水酸基、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、1-ピラゾリル、3,5-ジメチル-1-ピラゾリル、1-イミダゾリル、2-メチル-1-イミダゾリル、1,2,4-トリアゾール-1-イル、1-ピペリジニル、1-ピロリジニル、4-メチル-1-ピペラジニル、モルホリノ、ジエチルアミノまたはジプロピルアミノ等が挙げられる。

15

下記一般式(2)で表される部分の好ましい基として、



2,6-ジイソプロピル-4-(2-ピリジルメトキシ)フェニル基、2,6-ジイソプロピル-4-(3-ピリジルメトキシ)フェニル基、2,6-ジイソプロピル-4-(4-ピリジルメトキシ)フェニル基、2,6-ジイソプロピル-4-{2-(1-ピペリジニル)エトキシ}フェニル基、2,6-ジイソプロピル-4-{3-(1-ピペリジニル)プロポキシ}フェニル基、2,6-ジイソプロピル-4-{2-(1-ピロリジニル)エトキシ}フェニル基、2,6-ジイソプロピル-4-{2

- (モルホリノ) エトキシ} フェニル基、2, 6-ジイソプロピル-4- {2- (4-  
 -メチル-1-ピペラジニル) エトキシ} フェニル基、2, 6-ジイソプロピル-4-  
 - {2- (1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) エトキシ} フェニル基、2, 6-  
 ジイソプロピル-4- {3- (1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロポキシ}  
 5 フェニル基、2-tert-ブチル-5-ヒドロキシメチルフェニル基、2-tert-ブチル-  
 5- (1-ピラゾリル) メチルフェニル基、2-tert-ブチル-5- {2- (1-  
 -ピラゾリル) エチル} フェニル基、2-tert-ブチル-5- (3, 5-ジメチル-  
 1-ピラゾリル) メチルフェニル基、2-tert-ブチル-5- (1-イミダゾリル)  
 メチルフェニル基、2-tert-ブチル-5- {2- (1-イミダゾリル) エチル} フ  
 10 エニル基、2-tert-ブチル-5- (2-メチル-1-イミダゾリル) メチルフェニ  
 ル基、2-tert-ブチル-5- (1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチルフェ  
 ニル基、2-tert-ブチル-5- {2- (1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) エ  
 チル} フェニル基、2-tert-ブチル-5- (1-ピペリジニル) メチルフェニル  
 基、2-tert-ブチル-5- (1-ピロリジニル) メチルフェニル基、2-tert-ブ  
 15 チル-5- (4-メチル-1-ピペラジニル) メチルフェニル基、2-tert-ブチル-  
 5-モルホリノメチルフェニル基、2-tert-ブチル-5-ジエチルアミノメチル  
 フェニル基、2-tert-ブチル-5-ジプロピルアミノメチルフェニル基、2-tert-  
 ブチル-5- (2-ピリジル) メチルアミノメチルフェニル基、2-tert-ブチル-  
 5- (3-ピリジル) メチルアミノメチルフェニル基、2-tert-ブチル-5-  
 20 (4-ピリジル) メチルアミノメチルフェニル基、2-tert-ブチル-5- {N-  
 (2-ピリジル) メチル-N-メチル} アミノメチルフェニル基、2-tert-ブチル-  
 5- {N- (3-ピリジル) メチル-N-メチル} アミノメチルフェニル基または  
 2-tert-ブチル-5- {N- (4-ピリジル) メチル-N-メチル} アミノメチル  
 フェニル基が挙げられる。

25

「プロドラッグ」としては、生体内で容易に加水分解され、式 (1) または式 (5  
 1) の化合物を再生するものが挙げられ、例えばカルボキシル基を有する化合物であ

ればそのカルボキシル基がアルコキシカルボニル基となった化合物、アルキルチオカルボニル基となった化合物、またはアルキルアミノカルボニル基となった化合物が挙げられる。また、例えばアミノ基を有する化合物であれば、そのアミノ基がアルカノイル基で置換されアルカノイルアミノ基となった化合物、アルコキシカルボニル基により置換されアルコキシカルボニルアミノ基となった化合物、アシロキシメチルアミノ基となった化合物、またはヒドロキシルアミンとなった化合物が挙げられる。また例えば水酸基を有する化合物であれば、その水酸基が前記アシル基により置換されてアシロキシ基となった化合物、リン酸エステルとなった化合物、またはアシロキシメチルオキシ基となった化合物が挙げられる。これらのプロドラッグ化に用いる基のアルキル部分としては前記アルキル基が挙げられ、そのアルキル基は置換（例えば炭素原子数1～6のアルコキシ基等により）されていてもよい。好ましい例としては、例えばカルボキシル基がアルコキシカルボニル基となった化合物を例にとれば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの低級（例えば炭素数1～6）アルコキシカルボニル、メトキシメトキシカルボニル、エトキシメトキシカルボニル、2-メトキシエトキシカルボニル、2-メトキシエトキシメトキシカルボニルまたはピバロイロキシメトキシカルボニルなどのアルコキシ基により置換された低級（例えば炭素数1～6）アルコキシカルボニルが挙げられる。

酸付加塩を形成する酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸もしくは硝酸などの無機酸、または例えば酢酸、シュウ酸、くえん酸、りんご酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸もしくはベンゼンスルホン酸などの有機酸が挙げられる。

本発明化合物がカルボキシル基等を有する場合、例えばジエタノールアミン塩、エチレンジアミン塩もしくはN-メチルグルカミン塩等の有機塩基との塩、カルシウム塩もしくはマグネシウム塩等のアルカリ土類金属との塩、またはリチウム塩、カリウム塩もしくはナトリウム塩等のアルカリ金属との塩であってもよい。

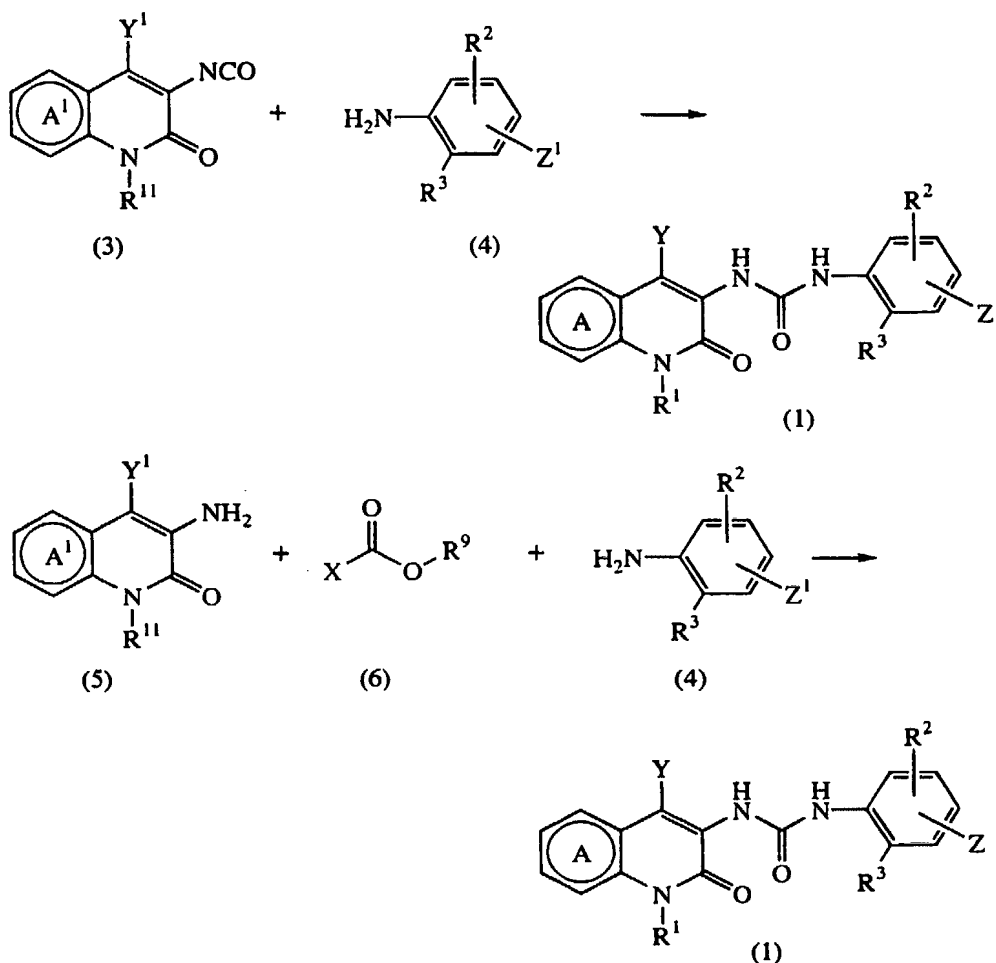
本発明化合物に不斉炭素原子が存在し、立体異性体が存在することがある。そのような場合、本発明化合物は各異性体の混合物や単離されたものを含む。

本発明化合物は、それらの無水物、または水和物等の溶媒和物であってもよい。

- 5      本発明化合物は、これを前記の薬剤として用いるにあたり、非経口的または経口的に投与することができる。すなわち溶液、乳剤、懸濁液等の液剤の型にしたものを注射剤として投与することができ、必要に応じて緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を添加することもできる。坐剤の形で直腸投与することもできる。また、通常用いられる投与形態、例えば錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の形で経口的に投与することができ、このような投与剤形は通常の担体、賦形剤、結合剤、安定剤などと有効成分を配合することにより、一般的方法に従って製造することができる。
- 10

- 本発明化合物の投与量、投与回数は症状、年齢、体重、投与形態等によって異なるが、通常経口投与の場合成人1人1日当たり1～500mg程度であり、これを1回
- 15      で、あるいは2～4回に分けて投与することができる。

本発明の有効成分であるナフチリジン誘導体は以下の方法で合成することができる。



(式中、環A、Y、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びZは前記の意味を表す。環A<sup>1</sup>は環Aと同様な基を表すが、その置換基としてアミノ基、アルキルアミノ基または水酸基などの反応性基を有する場合はこれらは保護されているものとする。R<sup>11</sup>はR<sup>1</sup>と同様な基を表すが、置換基としてアミノ基、アルキルアミノ基、水酸基またはカルボキシル基などの反応性基を有する場合はこれらは保護されているものとする。Y<sup>1</sup>はYと同様な基を表すが、その置換基としてアミノ基、アルキルアミノ基、水酸基またはカルボキシル基などの反応性基を有する場合はこれらは保護されているものとする。Z<sup>1</sup>はZと同様な基を表すが、その置換基としてアミノ基、アルキルアミノ基、水酸基またはカルボキシル基などの反応性基を有する場合はこれらは保護されているものとする。R<sup>9</sup>は低級アルキル基またはフェニル基を表す。Xは塩素原子または臭素原子などのハロゲン原子を表す。)

一般式(3)で表されるイソシアネート誘導体と一般式(4)で表されるアミン誘導体またはその酸付加塩を、通常は溶媒中で、0℃～120℃、好ましくは室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させ、必要に応じて脱保護を行うことにより一般式

- 5 (1)で表されるウレア誘導体を好適に得ることができる。溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えばエチルエーテル、ジメトキシエタン、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン、  
10 ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン溶媒、アセトニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。

- 一般式(4)で表されるアミン誘導体を酸付加塩の形で用いる場合は、必要により  
15 脱塩することにより反応を好適に進行させることができる。この場合、脱塩剤としてはトリエチルアミン等の3級アミン類またはピリジンが適当である。

- また、一般式(5)で表されるアミン誘導体に、一般式(6)で表されるハロゲン化炭酸エステルを0℃～80℃にて反応させカルバミン酸エステルとしたのち、更に  
20 一般式(4)で表されるアミン誘導体と室温～溶媒の沸点までの温度、または室温～100℃にて反応させ、必要に応じて脱保護することによっても得ることができる。一般式(6)で表されるハロゲン化炭酸エステルとしては、例えばクロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル、クロロ炭酸フェニル等を用いることができる。反応は通常、溶媒中で行い、溶媒としては反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えばエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、  
25 ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル溶媒、ジクロロメタン、ク

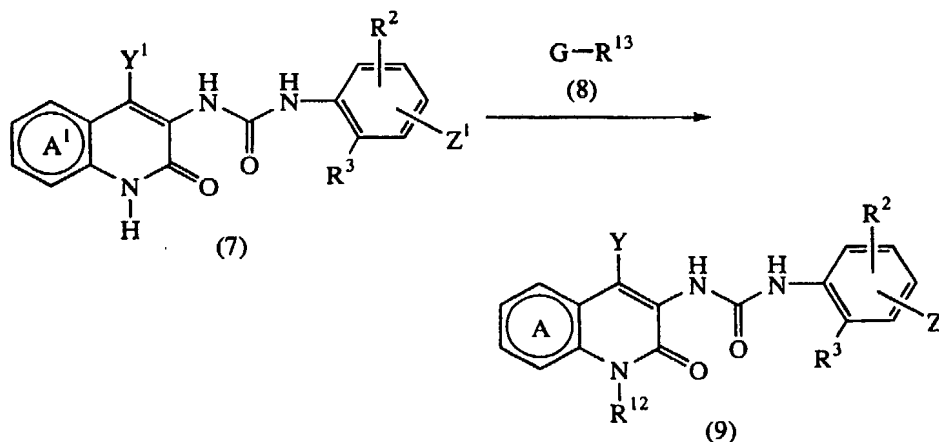
クロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン溶媒、アセトニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。

5

また、同様な方法で、先に一般式(4)で表されるアミン誘導体と一般式(6)で表される炭酸ハロゲン化物を反応させた後、一般式(5)で表されるアミン誘導体と反応させることによっても得ることができる。

- 10 アミノ基、アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシル基などの保護基としては、有機合成化学の分野で使われる通常の一般的保護基(例えば水酸基の保護基としてはテトラヒドロピラニル基、アセチル基等;アミノ基の保護基としてはベンジル基等)を挙げることができ、これらは通常の方法に従って導入、除去することができる(例えば PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 2nd ed., JOHN WILEY & SONS, INC.:  
15 New York に記載)。

また、ウレア誘導体(1)の内、下記一般式(7)で表される誘導体は、一般式(8)で表されるアルキル化試剤と反応させ、必要に応じて脱保護を行うことにより、一般式(9)で表されるウレア誘導体に導くことができる。



20



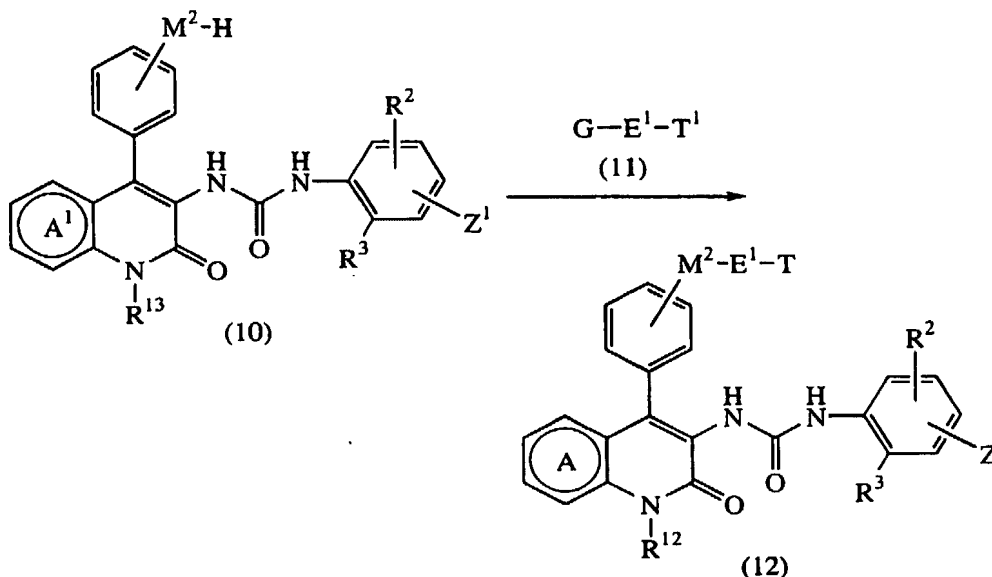
(式中、環A、環A<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Y、Y<sup>1</sup>、Z及びZ<sup>1</sup>は前記の意味を表す。R<sup>12</sup>はR<sup>1</sup>の定義のうちの水素原子以外の基を表す。R<sup>13</sup>はR<sup>12</sup>と同様な基を表すが、その置換基としてアミノ基、アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシル基などの反応性基を有する場合はこれらは保護されているものとする。Gは脱離基を表す。)

5

アルキル化反応は溶媒中0℃～100℃、好ましくは室温～70℃にて塩基の存在下行うことができる。溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えば、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン溶媒、アセトニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類が用いられる。塩基としては水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等を用いることができる。Gで表される脱離基としては、通常塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基などの低級アルキルスルホニルオキシ基、若しくはp-トルエンスルホニルオキシ基などの芳香族スルホニルオキシ基が用いられる。

このようにして得られた一般式(1)で表されるウレア誘導体の環A、Z、YまたはR<sup>1</sup>が有している置換基は必要に応じてその変換を行うことができる。例えば、低級アルキルチオ基を酸化することにより低級アルキルスルホニル基へ変換することができ、ニトロ基を還元してアミノ基へ変換することができ、アミノ基をアルキル化することによりモノまたはジアルキル体を得ることもでき、あるいはアミノ基をアシル化することもできる。また、3-クロロプロポキシ基を3-(1-イミダゾリル)プロポキシ基に変換することもできる。更に、Zがアミノ基の時、水酸基に変換することもできる。このような置換基の変換反応は、有機合成化学の分野で通常行なわれる一般的技術により実施することができる。この様な置換基の変換として下式に示した様な反応を行うこともできる。

1)

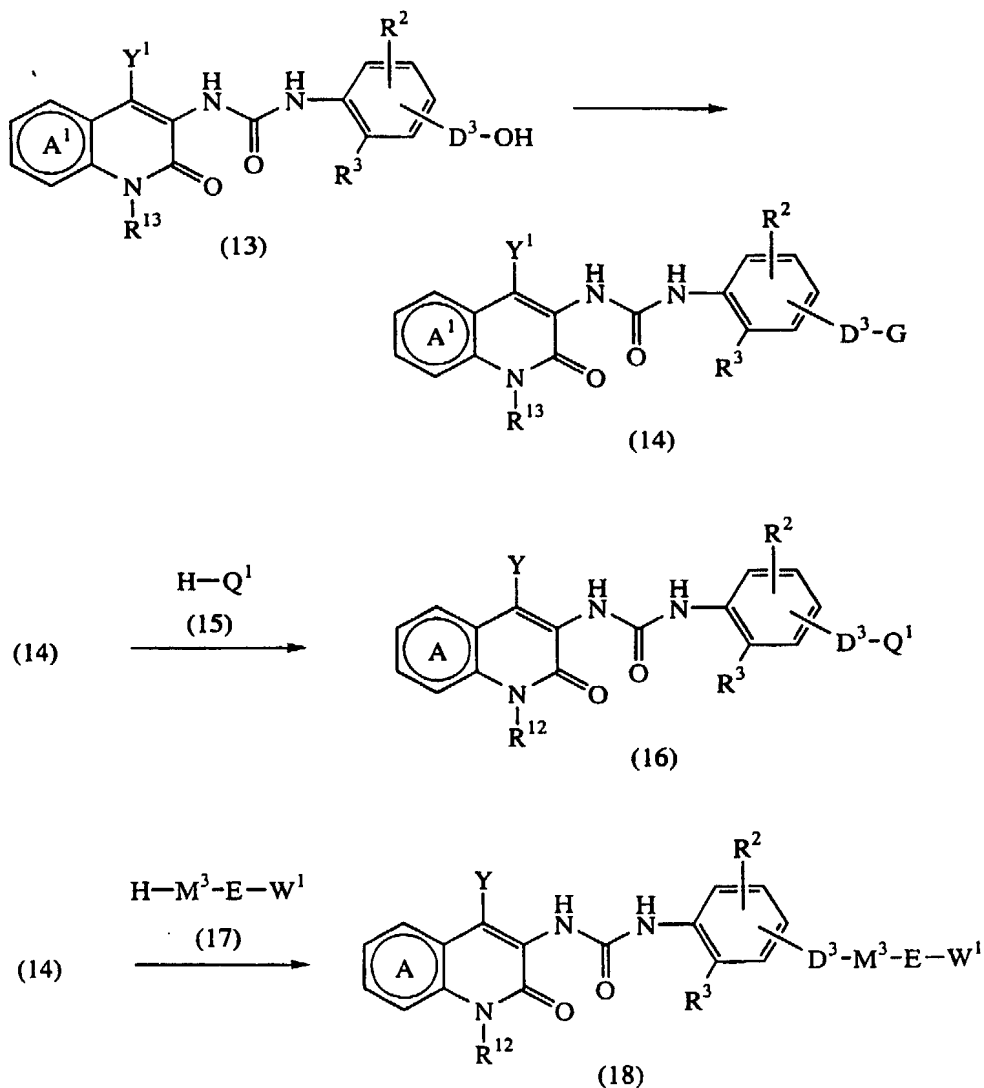


(式中、環A、環A<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、G、E<sup>1</sup>およびTは前記の意味を表す。T<sup>1</sup>はTと同様な基を表すが、その置換基としてアミノ基、アルキルアミノ基、水酸基またはカルボキシル基などの反応性基を有する場合はこれらは保護されているものとする。M<sup>2</sup>は酸素原子もしくは式：-NR<sup>61</sup>- (R<sup>61</sup>は前記の意味を表す。) で表される基を表す。)

- 10 一般式(10)で表される化合物を溶媒中、一般式(11)で表されるアルキル化試剤と反応させ、必要に応じて脱保護を行うことにより、一般式(12)で表される化合物を得ることができる。反応は通常溶媒中0℃～100℃、好ましくは室温～70℃にて塩基の存在下行うことができる。溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えば、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン溶媒、アセトニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル類、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド等のアミド類が用いられる。塩基としては水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸
- 15

- ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等を用いることができる。炭酸カリウム、炭酸ナトリウムを用いる場合、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムを加えることにより収率が向上することがある。Gで表される脱離基としては通常塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基などの低級アルキルスルホニルオキシ基、もしくはp-トルエンスルホニルオキシ基などの芳香族スルホニルオキシ基が用いられる。

2)



10 {式中、環A、環A<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、Y、Y<sup>1</sup>、GおよびEは前記の意味

- を表す。 $M^3$ は酸素原子、硫黄原子もしくは式： $-NR^6-$  ( $R^6$ は前記の意味を表す。) で表される基を表す。 $W^1$ はWと同様な基を表すが、その置換基としてアミノ基、アルキルアミノ基または水酸基などの反応性基を有する場合はこれらは保護されているものとする。 $Q^1$ は、式： $-NR^4R^5$  ( $R^4$ および $R^5$ は前記の意味を表す。) で表される基またはヘテロアリール基を表す。但し、ヘテロアリール基はヘテロアリール基内の窒素原子が $D^3$ と結合しているものとする。 $D^3$ は不飽和結合を含んでいてもよい炭素原子数1～8の2価の炭化水素基を表す。}
- 5

- 一般式(13)で表されるアルコール誘導体のアルコール部分を脱離基に変換し、  
10 次いで式 $H-Q^1$ で表される化合物と反応させ、必要に応じて脱保護することにより、一般式(16)で表される化合物に変換することが出来る。

- 脱離基への変換は、脱離基が塩素、臭素、ヨウ素のハロゲン原子の時は、溶媒中、チオニルクロライドなどのハロゲン化チオニル、三臭化リンなどの三ハロゲン化リ  
15 ン、もしくはトリフェニルホスフィン-四塩化炭素、トリフェニルホスフィン-四臭化炭素、トリフェニルホスフィン-四ヨウ化炭素等のトリフェニルホスフィン-四ハロゲン化炭素等のハロゲン化剤と、 $-10^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好適には、 $10^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ にて反応させることにより行い得る。溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素溶媒を用いることができ、好適には、ハロゲン化炭化水素溶媒が用いられる。脱離基が低級アルキル若しくは芳香族スルホニルオキシの時は、通常溶媒中 $-20^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 30^{\circ}\text{C}$ にて塩基の存在下、低級アルキルもしくはアリールスルホニルクロライドと反応させることにより行うことがで  
20 きる。溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素
- 25

溶媒を用いることができ、塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等を用いることができる。

5       $Q^1$ の導入は、通常溶媒中、 $0^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好適には室温 $\sim 120^{\circ}\text{C}$ にて $H-Q^1$ と反応させることにより行うことが出来る。通常、 $H-Q^1$ を過剰に用いるか、塩基を用いると反応が好適に進行する。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等を用いることができる。炭酸カリウム、炭酸ナトリウムを用いる場合、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムを加えることにより収率が向上することがある。

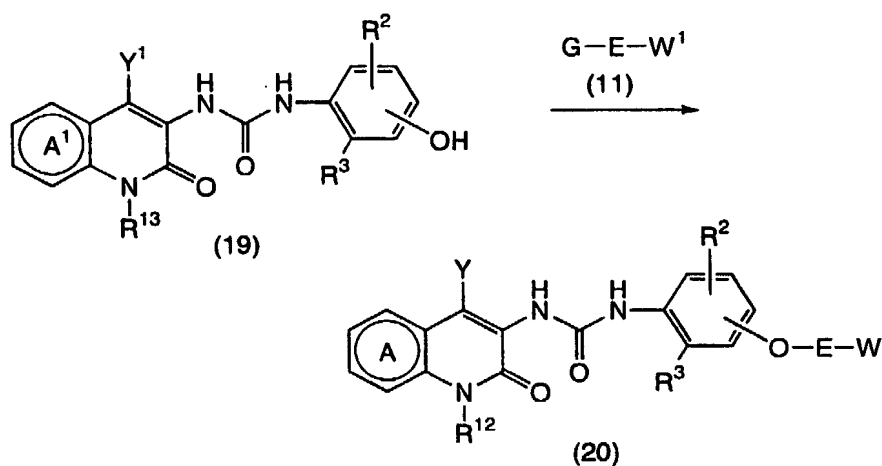
10

また、一般式(14)で表される化合物は溶媒中、一般式(17)で表される化合物と反応させ、必要に応じて脱保護を行うことにより、一般式(18)で表される化合物へ導くことができる。反応は通常溶媒中 $0^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは室温 $\sim 70^{\circ}\text{C}$ にて塩基の存在下行うことができる。溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素溶媒、アセトン、2-ブタノン等のケトン溶媒、ジメチルホルムアミド等を用いることができ、塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属の炭酸塩もしくはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類を用いることができる。炭酸カリウム、炭酸ナトリウムを用いる場合、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムを加えることにより収率が向上することがある。

15

20

3)



(式中、環A、環A<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、Y、Y<sup>1</sup>、G、E、WおよびW<sup>1</sup>は前記の意味を表す。)

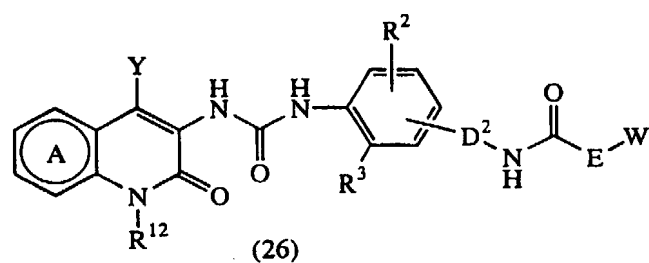
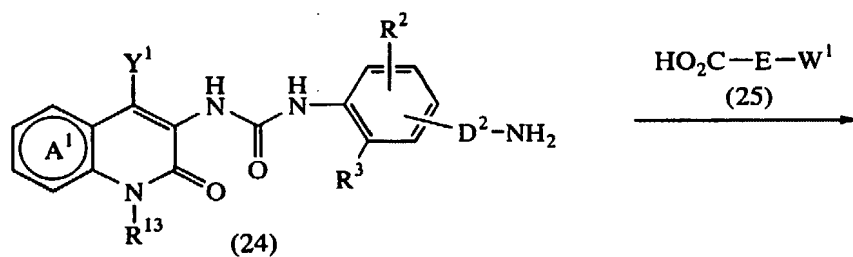
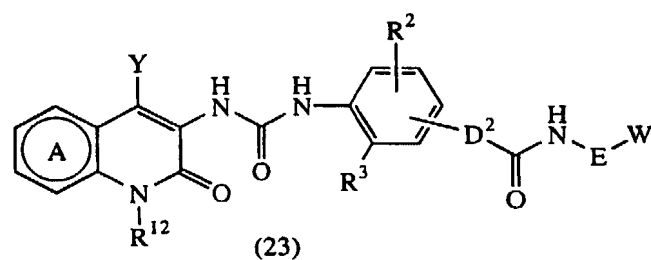
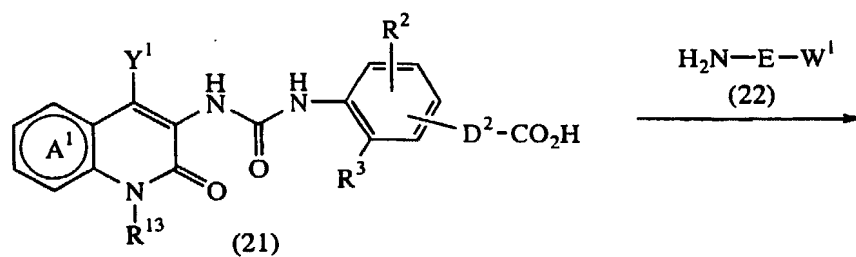
5

一般式(19)で表される化合物を溶媒中、一般式(11)で表されるアルキル化試剤と反応させ、必要に応じて脱保護を行うことにより、一般式(20)で表される化合物を得ることができる。反応は通常溶媒中0℃～100℃、好ましくは室温～70℃にて塩基の存在下行うことができる。溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素溶媒、アセトン、2-ブタノン等のケトン溶媒、ジメチルホルムアミド等が用いられる。塩基としては水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等を用いることができる。炭酸カリウム、炭酸ナトリウムを用いる場合、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムを加えることにより収率が向上することがある。Gで表される脱離基としては通常塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基などの低級アルキルスルホニルオキシ基、若しくはp-トルエンスルホニルオキシ基などの芳香族スルホニルオキシ基が用いられる。

10

15

4)



(式中、環A、環A<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、Y、Y<sup>1</sup>、D<sup>2</sup>、E、WおよびW<sup>1</sup>は前記の意味を表す。)

5

一般式(21)で表されるカルボン酸誘導体と一般式(22)で表されるアミン誘導体またはその酸付加塩を溶媒中、縮合剤を用いて0℃～100℃、好ましくは0℃

～60℃にて縮合させ、必要に応じて脱保護することにより一般式(23)で表わされるアミド誘導体を得ることができる。縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1,1'-カルボニルジイミダゾール、シアノリン酸ジエチル(DEPC)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(WSC)等が用いられる。また本反応は、一般式(22)で表されるアミン誘導体またはその酸付加塩に対して1～5モル当量、好ましくは1～3モル当量の塩基を添加することにより反応を好適に行うこともできる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の3級アミン類またはピリジン等が適当である。溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えば、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素溶媒、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン溶媒、アセトニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類が用いられる。

また一般式(21)で表されるカルボン酸誘導体を一旦反応性誘導体に導いた後、溶媒中一般式(22)で表わされるアミン誘導体と、-10℃～120℃、好ましくは0℃～60℃にて反応させることにより一般式(23)で表されるアミド誘導体を得ることもできる。カルボン酸誘導体(21)の反応性誘導体としては、例えば酸クロライド、酸ブロマイド、酸無水物、若しくはメチル炭酸、エチル炭酸等との混合酸無水物などが用いられ、1～5モル当量、好ましくは1～3モル当量の塩基を添加することにより反応を好適に行うこともできる。塩基としては、トリエチルアミン等の3級アミン類、ピリジンや、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属の炭酸塩類、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩類などが用いられる。溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えば、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン、キ

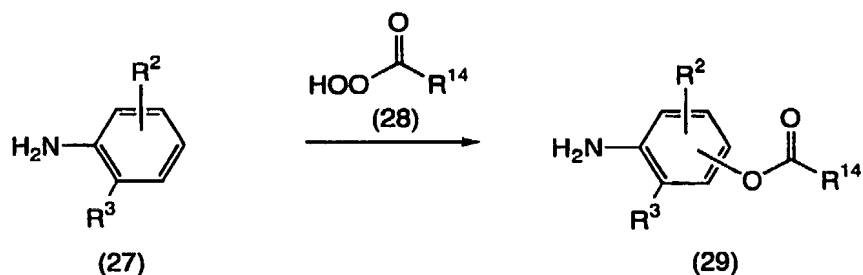


- シレン等の芳香族炭化水素溶媒、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン溶媒、アセトニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル類、N、N-ジメチルホルムアミド、
- 5 N、N-ジメチルアセトアミド等のアミド類が用いられる。

また、同様にして、一般式(24)で表されるアミン誘導体と一般式(25)で表されるカルボン酸誘導体から一般式(26)で表されるアミド誘導体を得ることもできる。

10

- 本発明化合物(1)またはその塩を合成するための原料化合物(3)あるいは
- (5)は、文献記載の方法(例えば、公開特許公報平成9年第48780号)もしくはそれに準じた方法で合成することができる。原料化合物(4)は市販されているか、もしくは文献記載の方法(例えば、公開特許公報平成6年第145125号、公開特許公報平成9
- 15 年第202775号)もしくはそれに準じた方法で合成することができる。また、一部の化合物については、下記の方法にても合成することができる。



(式中、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ は前記の意味を表す。 $\text{R}^{14}$ はアルキル基、または低級アルキル基もしくはハロゲン原子で置換されたフェニル基を表す。)

20

一般式(21)で表されるアニリン誘導体を、溶媒中 $-20^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好適には $0^{\circ}\text{C} \sim$ 室温にて一般式(22)で表される過酸と反応させることにより、一般式(23)で表されるアニリン誘導体を得ることができる。溶媒は反応を妨げない限りいかな

なる溶媒でもよく、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素溶媒を用いることができ、好適にはハロゲン化炭化水素溶媒が用いられる。過酸としては、通常、メタクロロ過安息香酸が用いられる。

5

本合成法で得られる本発明化合物及びその合成中間体は通常の方法で精製することができる。例えばカラムクロマトグラフィー、再結晶等で精製することができる。再結晶溶媒としては例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素溶媒、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン溶媒、アセトニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル類、ヘキサン、ペンタン等の炭化水素類またはこれらの混合溶媒等のなかから、化合物に応じて適宜選択することができる。

10

15

上記製法により得られる本発明化合物としては以下のものが挙げられる。

N- [1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - [2-tert-ブチル-5-(ヒドロキシメチル) フェニル] ウレア。

20

N- [1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - [2-tert-ブチル-5-(モルホリノメチル) フェニル] ウレア。

N- [1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - [2-tert-ブチル-5-(ジエチルアミノメチル) フェニル] ウレア。

25

N- [1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ

－1, 8－ナフチリジン－3－イル]－N'－[2－tert－ブチル－5－(ジプロピルアミノ)フェニル]ウレア。

N－[1－ブチル－4－(3－メトキシフェニル)－1, 2－ジヒドロ－2－オキソ－1, 8－ナフチリジン－3－イル]－N'－[2－tert－ブチル－5－(ピペリジノメチル)フェニル]ウレア。

N－[1－ブチル－4－(3－メトキシフェニル)－1, 2－ジヒドロ－2－オキソ－1, 8－ナフチリジン－3－イル]－N'－[2－tert－ブチル－5－(1－ピロリジニルメチル)フェニル]ウレア。

N－[1－ブチル－4－(3－メトキシフェニル)－1, 2－ジヒドロ－2－オキソ－1, 8－ナフチリジン－3－イル]－N'－[2－tert－ブチル－5－[(4－メチル－1－ピペラジニル)メチル]フェニル]ウレア。

N－[1－ブチル－4－(3－メトキシフェニル)－1, 2－ジヒドロ－2－オキソ－1, 8－ナフチリジン－3－イル]－N'－[2－tert－ブチル－5－(1－ピラゾリルメチル)フェニル]ウレア。

N－[1－ブチル－4－(3－メトキシフェニル)－1, 2－ジヒドロ－2－オキソ－1, 8－ナフチリジン－3－イル]－N'－[2－tert－ブチル－5－[(3, 5－ジメチル－1－ピラゾリル)メチル]フェニル]ウレア。

N－[1－ブチル－4－(3－メトキシフェニル)－1, 2－ジヒドロ－2－オキソ－1, 8－ナフチリジン－3－イル]－N'－[2－tert－ブチル－5－(1－イミダゾリルメチル)フェニル]ウレア。

N－[1－ブチル－4－(3－メトキシフェニル)－1, 2－ジヒドロ－2－オキソ－1, 8－ナフチリジン－3－イル]－N'－[2－tert－ブチル－5－[(2－メチル－1－イミダゾリル)メチル]フェニル]ウレア。

N－[1－ブチル－4－(3－メトキシフェニル)－1, 2－ジヒドロ－2－オキソ－1, 8－ナフチリジン－3－イル]－N'－[2－tert－ブチル－5－[(1, 2, 4－トリアゾール－1－イル)メチル]フェニル]ウレア。

N－[1－ブチル－4－(3－メトキシフェニル)－1, 2－ジヒドロ－2－オキソ

—1, 8-ナフチリジン—3-イル]—N'—[2-tert-ブチル—5—[N—(2-ピリジルメチル) アミノメチル] フェニル] ウレア。

N—[1-ブチル—4—(3-メトキシフェニル)—1, 2-ジヒドロ—2-オキソ—1, 8-ナフチリジン—3-イル]—N'—[2-tert-ブチル—5—[N—(3-ピリジルメチル) アミノメチル] フェニル] ウレア。

N—[1-ブチル—4—(3-メトキシフェニル)—1, 2-ジヒドロ—2-オキソ—1, 8-ナフチリジン—3-イル]—N'—[2-tert-ブチル—5—[N—(4-ピリジルメチル) アミノメチル] フェニル] ウレア。

N—[1-ブチル—4—(3-メトキシフェニル)—1, 2-ジヒドロ—2-オキソ—1, 8-ナフチリジン—3-イル]—N'—[2-tert-ブチル—5—[N—(2-ピリジルメチル)—N-メチルアミノメチル] フェニル] ウレア。

N—[1-ブチル—4—(3-メトキシフェニル)—1, 2-ジヒドロ—2-オキソ—1, 8-ナフチリジン—3-イル]—N'—[2-tert-ブチル—5—[N—(3-ピリジルメチル)—N-メチルアミノメチル] フェニル] ウレア。

N—[1-ブチル—4—(3-メトキシフェニル)—1, 2-ジヒドロ—2-オキソ—1, 8-ナフチリジン—3-イル]—N'—[2-tert-ブチル—5—[N—(4-ピリジルメチル)—N-メチルアミノメチル] フェニル] ウレア。

N—[1-ブチル—4—(3-メトキシフェニル)—1, 2-ジヒドロ—2-オキソ—1, 8-ナフチリジン—3-イル]—N'—[2-tert-ブチル—5—(2-ピリジルメトキシメチル) フェニル] ウレア。

N—[1-ブチル—4—(3-メトキシフェニル)—1, 2-ジヒドロ—2-オキソ—1, 8-ナフチリジン—3-イル]—N'—[2-tert-ブチル—5—(3-ピリジルメトキシメチル) フェニル] ウレア。

N—[1-ブチル—4—(3-メトキシフェニル)—1, 2-ジヒドロ—2-オキソ—1, 8-ナフチリジン—3-イル]—N'—[2-tert-ブチル—5—(4-ピリジルメトキシメチル) フェニル] ウレア。

N—[1-ブチル—4—(3-メトキシフェニル)—1, 2-ジヒドロ—2-オキソ

−1, 8−ナフチリジン−3−イル] −N′ − [2−tert−ブチル−5 − [3 −  
(1, 2, 4−トリアゾール−1−イル) プロポキシメチルフェニル] ウレア。

N − [1−ブチル−4 − (3−メトキシフェニル) −1, 2−ジヒドロ−2−オキソ  
−1, 8−ナフチリジン−3−イル] −N′ − [2−イソプロピル−5 − (1−イミ  
5 ダゾリルメチル) フェニル] ウレア。

N − [4 − (3−メトキシフェニル) −1, 2−ジヒドロ−2−オキソ−1, 8−ナ  
フチリジン−3−イル] −N′ − [2−tert−ブチル−5 − (1−イミダゾリルメチ  
ル) フェニル] ウレア。

N − [1−メチル−4 − (3−メトキシフェニル) −1, 2−ジヒドロ−2−オキソ  
10 −1, 8−ナフチリジン−3−イル] −N′ − [2−tert−ブチル−5 − (1−イミ  
ダゾリルメチル) フェニル] ウレア。

N − [1−エチル−4 − (3−メトキシフェニル) −1, 2−ジヒドロ−2−オキソ  
−1, 8−ナフチリジン−3−イル] −N′ − [2−tert−ブチル−5 − (1−イミ  
ダゾリルメチル) フェニル] ウレア。

15 N − [1−プロピル−4 − (3−メトキシフェニル) −1, 2−ジヒドロ−2−オキ  
ソ−1, 8−ナフチリジン−3−イル] −N′ − [2−tert−ブチル −5 − (1−イ  
ミダゾリルメチル) フェニル] ウレア。

N − [1−ペンチル−4 − (3−メトキシフェニル) −1, 2−ジヒドロ−2−オキ  
ソ−1, 8−ナフチリジン−3−イル] −N′ − [2−tert−ブチル−5 − (1−イ  
20 ミダゾリルメチル) フェニル] ウレア。

N − [1 − (2−メトキシエチル) −4 − (3−メトキシフェニル) −1, 2−ジヒ  
ドロ−2−オキソ−1, 8−ナフチリジン−3−イル] −N′ − [2−tert−ブチル  
−5 − (1−イミダゾリルメチル) フェニル] ウレア。

N − [1 − (4−ペンテニル) −4 − (3−メトキシフェニル) −1, 2−ジヒドロ  
25 −2−オキソ−1, 8−ナフチリジン−3−イル] −N′ − [2−tert−ブチル−5  
− (1−イミダゾリルメチル) フェニル] ウレア。

N − [1−ヘキシル−4 − (3−メトキシフェニル) −1, 2−ジヒドロ−2−オキ

ソー 1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - [2-tert-ブチル-5-(モルホ  
リノメチル) フェニル] ウレア。

N- [1-(2-メトキシエチル) -4-(3-メトキシフェニル) -1, 2-ジヒ  
ドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - [2-tert-ブチル  
5 -5-(モルホリノメチル) フェニル] ウレア。

N- [1-(3-シアノプロピル) -4-(3-メトキシフェニル) -1, 2-ジヒ  
ドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - [2-tert-ブチル  
-5-(モルホリノメチル) フェニル] ウレア。

10 N- [4-(3-メトキシフェニル) -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナ  
フチリジン-3-イル] -N' - [2-tert-ブチル-5-(モルホリノメチル) フ  
ェニル] ウレア。

N- [1-ブチル-4-(2-メトキシフェニル) -1, 2-ジヒドロ-2-オキシ  
-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - [2-tert-ブチル-5-(1-イミ  
ダゾリルメチル) フェニル] ウレア。

15 N- [1-ブチル-4-(4-メトキシフェニル) -1, 2-ジヒドロ-2-オキシ  
-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - [2-tert-ブチル-5-(1-イミ  
ダゾリルメチル) フェニル] ウレア。

20 N- [1-ブチル-4-(3-メチル-2-ピリジル) -1, 2-ジヒドロ-2-オ  
キシ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - [2-tert-ブチル-5-(1-  
イミダゾリルメチル) フェニル] ウレア。

N- [1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル) -1, 2-ジヒドロ-2-オキシ  
-1, 7-ナフチリジン-3-イル] -N' - [2-tert-ブチル-5-(1-イミ  
ダゾリルメチル) フェニル] ウレア。

25 N- [1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル) -1, 2-ジヒドロ-2-オキシ  
-1, 6-ナフチリジン-3-イル] -N' - [2-tert-ブチル-5-(1-イミ  
ダゾリルメチル) フェニル] ウレア。

N- [1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル) -1, 2-ジヒドロ-2-オキシ

−1, 8−ナフチリジン−3−イル] −N′ − (2, 6−ジイソプロピル−4−ヒドロキシフェニル) ウレア。

N − [1−ブチル−4−(3−メトキシフェニル) −1, 2−ジヒドロ−2−オキシ  
−1, 8−ナフチリジン−3−イル] −N′ − [2, 6−ジイソプロピル−4−(2  
5 −ピリジルメトキシ) フェニル] ウレア。

N − [1−ブチル−4−(3−メトキシフェニル) −1, 2−ジヒドロ−2−オキシ  
−1, 8−ナフチリジン−3−イル] −N′ − [2, 6−ジイソプロピル−4−(3  
−ピリジルメトキシ) フェニル] ウレア。

N − [1−ブチル−4−(3−メトキシフェニル) −1, 2−ジヒドロ−2−オキシ  
10 −1, 8−ナフチリジン−3−イル] −N′ − [2, 6−ジイソプロピル−4−(4  
−ピリジルメトキシ) フェニル] ウレア。

N − [1−ブチル−4−(3−メトキシフェニル) −1, 2−ジヒドロ−2−オキシ  
−1, 8−ナフチリジン−3−イル] −N′ − [2, 6−ジイソプロピル−4−[3  
−(1, 2, 4−トリアゾール−1−イル) プロボキシ] フェニル] ウレア。

15 N − [1−ブチル−4−(3−メトキシフェニル) −1, 2−ジヒドロ−2−オキシ  
−1, 8−ナフチリジン−3−イル] −N′ − [2, 6−ジイソプロピル−4−[2  
−(ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル] ウレア。

N − [1−ブチル−4−(3−メトキシフェニル) −1, 2−ジヒドロ−2−オキシ  
−1, 8−ナフチリジン−3−イル] −N′ − [2, 6−ジイソプロピル−4−[2  
20 −(モルホリノ) エトキシ] フェニル] ウレア。

N − [1−ブチル−4−(3−メトキシフェニル) −1, 2−ジヒドロ−2−オキシ  
−1, 8−ナフチリジン−3−イル] −N′ − [2, 6−ジイソプロピル−4−[2  
−(ピペリジノ) エトキシ] フェニル] ウレア。

N − [1−ブチル−4−(3−メトキシフェニル) −1, 2−ジヒドロ−2−オキシ  
25 −1, 8−ナフチリジン−3−イル] −N′ − [2, 6−ジイソプロピル−4−[2  
−(1−ピロリジニル) エトキシ] フェニル] ウレア。

N − [1−ブチル−4−(3−メトキシフェニル) −1, 2−ジヒドロ−2−オキシ

—1, 8-ナフチリジン—3-イル]—N'—[2, 6-ジイソプロピル—4—[2—(4-メチル—1-ピペラジニル) エトキシ] フェニル] ウレア。

N—[1-ブチル—4—(3-メトキシフェニル)—1, 2-ジヒドロ—2-オキソ—1, 8-ナフチリジン—3-イル]—N'—(2, 6-ジイソプロピル—3-アミノフェニル) ウレア。

N—[1-ブチル—4—(3-メトキシフェニル)—1, 2-ジヒドロ—2-オキソ—1, 8-ナフチリジン—3-イル]—N'—(2, 6-ジイソプロピル—4-アミノフェニル) ウレア。

10 N—[1-ブチル—4—(3-メトキシフェニル)—1, 2-ジヒドロ—2-オキソ—1, 8-ナフチリジン—3-イル]—N'—[2, 6-ジイソプロピル—3—[N—(3-ピリジルメチル) アミノ] フェニル] ウレア。

N—[1-ブチル—4—(3-メトキシフェニル)—1, 2-ジヒドロ—2-オキソ—1, 8-ナフチリジン—3-イル]—N'—[2, 6-ジイソプロピル—3—[N—(3-ピリジルメチル)—N-メチルアミノ] フェニル] ウレア。

15 N—[1-ブチル—4—(3-メトキシフェニル)—1, 2-ジヒドロ—2-オキソ—1, 8-ナフチリジン—3-イル]—N'—[2, 6-ジイソプロピル—4—[N—(2-ピリジルメチル) アミノ] フェニル] ウレア。

20 N—[1-ブチル—4—(3-メトキシフェニル)—1, 2-ジヒドロ—2-オキソ—1, 8-ナフチリジン—3-イル]—N'—[2, 6-ジイソプロピル—4—[N—(3-ピリジルメチル) アミノ] フェニル] ウレア。

N—[1-ブチル—4—(3-メトキシフェニル)—1, 2-ジヒドロ—2-オキソ—1, 8-ナフチリジン—3-イル]—N'—[2, 6-ジイソプロピル—4—[N—(3-ピリジルメチル)—N-メチルアミノ] フェニル] ウレア。

25 N—[1-ブチル—4—(3-メトキシフェニル)—1, 2-ジヒドロ—2-オキソ—1, 8-ナフチリジン—3-イル]—N'—[2, 6-ジイソプロピル—4—[N—(4-ピリジルメチル) アミノ] フェニル] ウレア。

N—[1-ブチル—4—(3-メトキシフェニル)—1, 2-ジヒドロ—2-オキソ



－1， 8－ナフチリジン－3－イル]－N'－[2， 6－ジイソプロピル－3－[N  
－[3－(1， 2， 4－トリアゾール－1－イル)プロピル]アミノ]フェニル]ウ  
レア。

5 N－[1－ブチル－4－(3－メトキシフェニル)－1， 2－ジヒドロ－2－オキソ  
－1， 8－ナフチリジン－3－イル]－N'－[2， 6－ジイソプロピル－4－[N  
－[3－(1， 2， 4－トリアゾール－1－イル)プロピル]アミノ]フェニル]ウ  
レア。

10 N－[4－(3－メトキシフェニル)－1， 2－ジヒドロ－2－オキソ－1， 8－ナ  
フチリジン－3－イル]－N'－[2， 6－ジイソプロピル－4－(3－ピリジルメ  
トキシ)フェニル]ウレア。

N－[1－メチル－4－(3－メトキシフェニル)－1， 2－ジヒドロ－2－オキソ  
－1， 8－ナフチリジン－3－イル]－N'－[2， 6－ジイソプロピル－4－(3  
－ピリジルメトキシ)フェニル]ウレア。

15 N－[1－エチル－4－(3－メトキシフェニル)－1， 2－ジヒドロ－2－オキソ  
－1， 8－ナフチリジン－3－イル]－N'－[2， 6－ジイソプロピル－4－(3  
－ピリジルメトキシ)フェニル]ウレア。

N－[1－プロピル－4－(3－メトキシフェニル)－1， 2－ジヒドロ－2－オキ  
ソ－1， 8－ナフチリジン－3－イル]－N'－[2， 6－ジイソプロピル－4－  
(3－ピリジルメトキシ)フェニル]ウレア。

20 N－[1－ペンチル－4－(3－メトキシフェニル)－1， 2－ジヒドロ－2－オキ  
ソ－1， 8－ナフチリジン－3－イル]－N'－[2， 6－ジイソプロピル－4－  
(3－ピリジルメトキシ)フェニル]ウレア。

25 N－[1－(4－ペンテニル)－4－(3－メトキシフェニル)－1， 2－ジヒドロ  
－2－オキソ－1， 8－ナフチリジン－3－イル]－N'－[2， 6－ジイソプロ  
ピル－4－(3－ピリジルメトキシ)フェニル]ウレア。

N－[1－(2－メトキシエチル)－4－(3－メトキシフェニル)－1， 2－ジヒ  
ドロ－2－オキソ－1， 8－ナフチリジン－3－イル]－N'－[2， 6－ジイソブ

ロピル-4-(3-ピリジルメトキシ)フェニル]ウレア。

N-[1-(3-シアノプロピル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2,6-ジイソプロピル-4-(3-ピリジルメトキシ)フェニル]ウレア。

- 5 N-[1-ブチル-4-(6-メチル-2-ピリジル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2,6-ジイソプロピル-4-(3-ピリジルメトキシ)フェニル]ウレア。

N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,7-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2,6-ジイソプロピル-4-(3-ピリジルメトキシ)フェニル]ウレア。

- 10 N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,6-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2,6-ジイソプロピル-4-(3-ピリジルメトキシ)フェニル]ウレア。

## 15 実施例

以下に参考例、実施例により本発明を更に詳細に説明するが本発明を何ら限定するものではない

### 実施例 1

- 20 N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(モルホリノメチル)フェニル]ウレアの合成

- 1-ブチル-3-カルボキシー-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン 2.0 g (5.60 mmol) の DMF (N,N-ジメチルホルムアミド) 20 ml 溶液に、DPPA (ジフェニルホスホリルアジド) 1.87 g (6.81 mmol)、トリエチルアミン 0.57 g (5.68 mmol) を加え、室温にて 1 時間、約 60℃ にて 3 時間攪拌した。2-tert-ブチル
- 25

- 5 -5- (モルホリノメチル) アニリン 1.69 g (6.81 mmol) を加え、50℃～60℃にて12時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム～2%メタノール/クロロホルム)により精製し、標題化合物を 3.06 g (5.12 mmol) 無色油状物として得た。

- 上記油状物のエタノール 30 ml 溶液に、1 規定塩酸/エーテル溶液 5.9 ml を加え、減圧下濃縮した。得られた残渣にイソブパノール 10 ml、酢酸エチル 30 ml を加え、残渣を加熱溶解した。室温にて1時間、氷冷下1時間攪拌し、析出した結晶を濾取して表題化合物の塩酸塩を無色結晶として 2.27 g (3.6 mmol) 得た。

mp 196–198.5 °C

IR (KBr) 2960, 1703, 1634, 1521, 1456, 1288, 1236, 1124 cm<sup>-1</sup>.

## 15 実施例 2

N-[1-(2-メトキシエチル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(モルホリノメチル)フェニル]ウレアの合成

- 20 実施例 1 と同様にして、1-(2-メトキシエチル)-3-カルボキシ-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジンから、表題化合物の塩酸塩を無色結晶として得た。

mp 171–173.5 °C

IR (KBr) 2966, 1645, 1585, 1529, 1455, 1245, 1123, 1085, 780 cm<sup>-1</sup>.

## 25 実施例 3

N-[1-(3-シアノプロピル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル

－ 5 － (モルホリノメチル) フェニル] ウレアの合成

実施例 1 と同様にして、1－(3－シアノプロピル)－3－カルボキシ－4－(3－メトキシフェニル)－1, 2－ジヒドロ－2－オキソ－1, 8－ナフチリジンから、表題化合物の塩酸塩を無色結晶として得た。

5 mp 168－170℃

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.22(9H, s), 2.06(2H, m), 2.65(2H, t, J=7.1Hz), 3.05(2H, br), 3.21(2H, br d, J=12.1Hz), 3.70(2H, br), 3.74(3H, s), 3.92(2H, br d, J=12.2Hz), 4.21(2H, br), 4.62(2H, t, J=6.8Hz), 7.75(1H, br), 8.21(1H, br), 8.61(1H, br).

10

実施例 4

N－[4－(3－メトキシフェニル)－1, 2－ジヒドロ－2－オキソ－1, 8－ナフチリジン－3－イル]－N'－[2－tert－ブチル－5－(モルホリノメチル)フェニル] ウレアの合成

15 実施例 1 と同様にして、3－カルボキシ－4－(3－メトキシフェニル)－1, 2－ジヒドロ－2－オキソ－1, 8－ナフチリジンから、表題化合物の塩酸塩を無色結晶として得た。

mp 176－178℃

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.21(9H, s), 3.06(2H, br), 3.23(2H, br d, J=11.9Hz), 4.21(2H, br), 7.19(1H, dd, J=8.1Hz, 4.4Hz), 7.56(1H, dd, J=8.1Hz, 1.5Hz), 8.49(1H, dd, J=4.4Hz, 1.5Hz).

20

実施例 5

N－[1－ヘキシル－4－(3－メトキシフェニル)－1, 2－ジヒドロ－2－オキソ－1, 8－ナフチリジン－3－イル]－N'－[2－tert－ブチル－5－(モルホリノメチル)フェニル] ウレアの合成

25

N－[4－(3－メトキシフェニル)－1, 2－ジヒドロ－2－オキソ－1, 8－

- ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(モルホリノメチル)フェニル]ウレア 300 mg (0.55 mmol) の DMF 10 ml 溶液に、炭酸カリウム 91.8 mg (0.66 mmol)、よう化カリウム 18.4 mg (0.11 mmol)、1-ヨードヘキサン 117 mg (0.55 mmol) を順次加え、室温にて 1 時間、40-50℃にて 4 時間攪拌した。反応液を水に空け酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム〜3%メタノール/クロロホルム)により精製し、標題化合物を 290 mg (0.47 mmol) 無色油状物として得た。
- 10 上記油状物のエタノール 3 ml 溶液に、1 M 塩酸/エーテル溶液 0.5 ml を加え、更にエーテルを加えて室温にて 1 時間、氷冷下 1 時間攪拌した。析出した結晶を濾取して表題化合物の塩酸塩を無色結晶として 255 mg (0.39 mmol) 得た。
- mp 181-182℃
- 15 IR (KBr) 2961, 1700, 1634, 1583, 1520, 1456, 1236, 1123 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 6

- N-[1-(4-ペンテニル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(モルホリノメチル)フェニル]ウレアの合成
- 20 実施例 5 と同様にして、N-[4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(モルホリノメチル)フェニル]ウレアと 5-ブロモ-1-ペンテンから表題化合物の塩酸塩を無色結晶として得た。
- 25 mp 165-168℃
- IR (KBr) 2966, 1643, 1584, 1529, 1456, 1244 cm<sup>-1</sup>.

## 実施例 7

N- [1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(ヒドロキシメチル)フェニル]ウレアの合成

- 5 (a) N- [1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシメチル]フェニル]ウレアの合成

10 実施例 1 と同様にして、1-ブチル-3-カルボキシ-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジンと 2-tert-ブチル-5-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシメチル]アニリンから表題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR δ(CDCl<sub>3</sub>) 0.96(3H, t, J=7.3Hz), 1.27(9H, s), 3.53(1H, m), 3.80(3H, s), 3.91(1H, m), 4.40(1H, d, J=12.1Hz), 4.56(2H, t, J=7.7Hz), 4.70(1H, d, J=12.1Hz), 4.70(1H, m).

(b) N- [1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(ヒドロキシメチル)フェニル]ウレアの合成

20 N- [1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシメチル]フェニル]ウレア 34.05 g (55.6 mmol) のメタノール 340 ml 溶液に、p-トルエンスルホン酸 10.57 g (55.6 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。減圧下メタールを留去後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、炭酸水素ナトリウム水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1-酢酸エチル:ヘキサン=3:1) により精製し、標題化合物を 21.6 g (40.8 m

mol) 得た。一部 (2.03 g) を酢酸エチル 2 ml に溶解し、ヘキサンを加えて、室温にて 3 時間、氷冷下 1 時間攪拌し、析出した結晶を濾取して表題化合物を 1.70 g 無色結晶として得た。

mp 102–105°C

5 IR (KBr) 2959, 1638, 1584, 1527, 1456, 1288, 1247, 1047, 777 cm<sup>-1</sup>.

### 実施例 8

N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]ウレアの合成

(a) N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(ブロモメチル)フェニル]ウレアの合成

N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(ヒドロキシメチル)フェニル]ウレア 13.99 g (26.5 mmol) の塩化メチレン 140 ml 溶液に、トリフェニルホスフィン 8.36 g (31.76 mmol)、四臭化炭素 13.16 g (39.7 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。水を加え、塩化メチレンで抽出した。水、炭酸水素ナトリウム水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2) により精製した。得られた濃縮物にエーテル:ヘキサン 1:1 の混合溶媒を加え、室温にて 3 時間、氷冷下 1 時間攪拌した。析出した結晶を濾取して、表題化合物を 9.96 g (16.8 mmol) 淡黄色結晶として得た。

25 IR (KBr) 2959, 1643, 1584, 1530, 1455, 1246 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR δ (CDCl<sub>3</sub>) 0.98(3H, t, J=7.3Hz), 1.31(9H, s), 3.84(3H, s), 4.42(2H, s), 4.59(2H, t, J=7.7Hz).

(b) N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]ウレアの合成

N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(プロモメチル)フェニル]ウレア 330 mg (0.56 mmol) の THF (テトラヒドロフラン) 5 ml 溶液にピロリジン 362 mg (5.09 mmol) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。水に空け、酢酸エチルで抽出した。水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5-10% メタノール/クロロホルム) により精製して表題化合物を 234 mg (0.42 mmol) 無色油状物として得た。

上記油状物のエタノール 5 ml 溶液に 1 M 塩酸/エーテル 0.6 ml を加え、減圧下濃縮した。得られた残渣にエーテル 30 ml を加え、室温にて 1 時間、氷冷下 1 時間攪拌した。析出した結晶を濾取して表題化合物の塩酸塩を無色結晶として 194 mg (0.39 mmol) 得た。

mp 150-156°C

IR (KBr) 2961, 1642, 1584, 1530, 1455, 1247, 1044, 779 cm<sup>-1</sup>

#### 実施例 9

20 N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(ピペリジノメチル)フェニル]ウレアの合成

実施例 8 (b) と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(プロモメチル)フェニル]ウレアとピペリジンから表題化合物の塩酸塩を合成した。

mp 153-157°C



IR (KBr) 2959, 1643, 1584, 1530, 1455, 1246  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 10

N- [1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ  
5 -1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'- [2-tert-ブチル-5-(ジプロピ  
ルアミノメチル)フェニル]ウレアの合成

実施例 8 (b) と同様にして、N- [1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)  
-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'- [2  
-tert-ブチル-5-(プロモメチル)フェニル]ウレアとジプロピルアミンから表  
10 題化合物の塩酸塩を合成した。

mp 194.5-197°C

IR (KBr) 2965, 1642, 1585, 1528, 1455, 1425, 1252, 1043, 780  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 11

15 N- [1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ  
-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'- [2-tert-ブチル-5-(ジエチル  
アミノメチル)フェニル]ウレアの合成

実施例 8 (b) と同様にして、N- [1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)  
-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'- [2  
20 -tert-ブチル-5-(プロモメチル)フェニル]ウレアとジエチルアミンから表題  
化合物の塩酸塩を合成した。

mp 159-161°C

IR (KBr) 2960, 1642, 1585, 1525, 1455, 1425, 1252, 1042, 780  $\text{cm}^{-1}$

#### 25 実施例 12

N- [1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ  
-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'- [2-tert-ブチル-5-[(4-メ

チルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]ウレアの合成

- 実施例 8 (b)と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(プロモメチル)フェニル]ウレアと1-メチルピペラジンから表題化合物の塩酸塩を合成した。

mp 168-171, 5°C

IR (KBr) 2961, 1640, 1585, 1530, 1455, 1427, 1247, 1046, 779 cm<sup>-1</sup>

### 実施例 13

- 10 N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(2-ピリジルメチル)アミノメチルフェニル]ウレアの合成

- 実施例 8 (b)と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(プロモメチル)フェニル]ウレアと2-アミノメチルピリジンから表題化合物の塩酸塩を合成した。

mp 158-161°C

IR (KBr) 2962, 1641, 1485, 1530, 1455, 1426, 1246, 1042, 777 cm<sup>-1</sup>

### 20 実施例 14

N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(3-ピリジルメチル)アミノメチルフェニル]ウレアの合成

- 実施例 8 (b)と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(プロモメチル)フェニル]ウレアと3-アミノメチルピリジンから表題化合物の塩酸塩を合成した。

mp 142 – 147. 5°C

IR (KBr) 2961, 1640, 1584, 1530, 1455, 1426, 1247, 1044, 780 cm<sup>-1</sup>

#### 実施例 15

- 5 N – [1 – ブチル – 4 – (3 – メトキシフェニル) – 1, 2 – ジヒドロ – 2 – オキソ – 1, 8 – ナフチリジン – 3 – イル] – N' – [2 – tert – ブチル – 5 – (4 – ピリジルメチル) アミノメチルフェニル] ウレアの合成

- 実施例 8 (b) と同様にして、N – [1 – ブチル – 4 – (3 – メトキシフェニル) – 1, 2 – ジヒドロ – 2 – オキソ – 1, 8 – ナフチリジン – 3 – イル] – N' – [2 – tert – ブチル – 5 – (4 – ピリジルメチル) アミノメチルフェニル] ウレアと 4 – アミノメチルピリジンから表題化合物の塩酸塩を合成した。

mp 153 – 157°C

IR (KBr) 2961, 1640, 1584, 1530, 1455, 1426, 1248, 1044, 780 cm<sup>-1</sup>

#### 15 実施例 16

N – [1 – ブチル – 4 – (3 – メトキシフェニル) – 1, 2 – ジヒドロ – 2 – オキソ – 1, 8 – ナフチリジン – 3 – イル] – N' – [2 – tert – ブチル – 5 – [N – (2 – ピリジルメチル) – N – メチルアミノメチル] フェニル] ウレアの合成

- N – [1 – ブチル – 4 – (3 – メトキシフェニル) – 1, 2 – ジヒドロ – 2 – オキソ – 1, 8 – ナフチリジン – 3 – イル] – N' – [2 – tert – ブチル – 5 – (2 – ピリジルメチル) アミノメチルフェニル] ウレア 400 mg (0.65 mmol) のメタノール 5 ml 溶液に、氷冷下濃塩酸 0.11 ml (1.3 mmol)、37%ホルムアルデヒド/メタノール溶液 63 mg (0.78 mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 49 mg (0.78 mmol) を順次加え、同温度で 1 時間、室温にて 3 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水にあげ、酢酸エチルで抽出した。水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム – 3%メタノール/クロロ

ホルム)により精製して表題化合物を255mg (0.40mmol)無色油状物として得た。

上記油状物のエタノール5ml溶液に1M塩酸/エーテル1.0mlを加え、減圧下濃縮した。得られた残渣にエーテル30mlを加え、室温にて1時間、氷冷下1時間攪拌した。析出した結晶を濾取して表題化合物の塩酸塩を無色結晶として234mg (0.33mmol)得た。

mp 124-128°C

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.97(3H, t, J=7.3Hz), 1.22(9H, s), 2.67(3H, s), 3.73(3H, s), 6.86-6.89(2H, m), 7.80 (1H, s), 8.68(1H, d, J=4.8Hz).

10

#### 実施例17

N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-[N-(3-ピリジルメチル)-N-メチルアミノメチル]フェニル]ウレアの合成

15 実施例16と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-[N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]フェニル]ウレアとホルムアルデヒドから表題化合物の塩酸塩を無色結晶として得た。

mp 158-162.5°C

20 IR (KBr) 2959, 1638, 1584, 1531, 1425, 1249, 1045, 780, 686 cm<sup>-1</sup>

#### 実施例18

N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-[N-(4-ピリジルメチル)-N-メチルアミノメチル]フェニル]ウレアの合成

25

実施例16と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-

tert-ブチル-5-[N-(4-ピリジルメチル)アミノメチル]フェニル]ウレアとホルムアルデヒドから表題化合物の塩酸塩を無色結晶として得た。

mp 160-164°C

IR (KBr) 2961, 1640, 1584, 1456, 1424, 1249, 1046, 781 cm<sup>-1</sup>

5

#### 実施例 19

N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(1-ピラゾリルメチル)フェニル]ウレアの合成

- 10 実施例 8 (b) と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(プロモメチル)フェニル]ウレアとピラゾールから表題化合物を合成した。

- <sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.97(3H, t, J=7.3Hz), 1.17(9H, s), 3.73(3H, s), 4.51(2H, t, J=7.5Hz), 5.19(2H, s), 6.96 (1H, d, J=9.2Hz), 7.20-7.27(2H, m), 7.36(1H, dd, J=8.1Hz, 7.9Hz), 7.41(1H, d, J=1.7Hz), 7.74(1H, d, J=1.8Hz), 8.06(1H, s), 8.61(1H, dd, J=4.8Hz, 1.7Hz).
- 15

#### 実施例 20

- 20 N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-[(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル]ウレアの合成

- 実施例 8 (b) と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(プロモメチル)フェニル]ウレアと 3,5-ジメチルピラゾールから表題化合物を合成した。
- 25

IR (KBr) 2961, 1645, 1584, 1529, 1424, 1251, 1045, 780 cm<sup>-1</sup>

## 実施例 2 1

N- [1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(1-イミ  
5 ダゾリルメチルフェニル)ウレアの合成

実施例 8 (b) と同様にして、N- [1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(プロモメチル)フェニル]ウレアとイミダゾールから表題化合物の塩酸塩を合成した。

10 mp 151-154°C

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.97(3H, t, J=7.3Hz), 1.18(9H, s), 3.72(3H, s), 4.51(2H, t, J=7.4Hz), 5.31(2H, s), 7.62(1H, dd, J=7.9Hz, 1.7Hz), 7.67(1H, dd, J=1.7Hz, 1.5Hz), 7.67(2H, br s), 8.21(1H, s), 8.61(1H, dd, J=4.6Hz, 1.8Hz), 9.23(1H, s).

15

## 実施例 2 2

N- [1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-[(2-メチルイミダゾール-1-イル)メチル]フェニル]ウレアの合成

20 実施例 8 (b) と同様にして、N- [1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(プロモメチル)フェニル]ウレアと 2-メチルイミダゾールから表題化合物の塩酸塩を合成した。

mp 183-185°C

25 IR (KBr) 2961, 1639, 1600, 1539, 1455, 1425, 1288, 1251, 1046, 778 cm<sup>-1</sup>

## 実施例 2 3

N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-[(1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]フェニル]ウレアの合成

実施例8(b)と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(プロモメチル)フェニル]ウレアと1,2,4-トリアゾールから表題化合物の塩酸塩を合成した。

mp 139-140°C

IR (KBr) 2960, 1639, 1584, 1534, 1456, 1425, 1287, 1250, 1048, 778 cm<sup>-1</sup>

10

#### 実施例24

N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピル-4-ヒドロキシフェニル)ウレアの合成

15 (a) N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2,6-ジイソプロピル-4-(3-クロロベンゾイルオキシ)フェニル]ウレアの合成

3-アミノ-1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン 2.14 g (6.63 mmol) のテトラヒドロフ

20 ラン 20 ml 溶液にクロロ炭酸フェニル 1.66 ml (13.2 mmol) を加え、40~50°C にて3時間攪拌した。放冷後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。5%食塩水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残さをジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、2,6-ジイソプロピル-4-(3-クロロベンゾイルオキシ)アニリン 2.0 g (6.03 mmol) のジメチルホルムアミド 5

25 ml 溶液、4-ジメチルアミノピリジン 0.74 g (12 mmol) のジメチルホルムアミド 5 ml 溶液を順次室温下滴下した。室温にて8時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を塩化アンモニア水、炭酸水素ナトリウム水、飽

和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン 1 : 5 - 酢酸エチル：ヘキサン 1 : 2）により精製してアモルファス状の表題化合物を 2.1 g (3.35 mmol) 得た。

- 5 <sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.98(3H, t, J=7.3Hz), 3.79(3H, s), 4.53(2H, t, J=7.3Hz), 7.03(1H, dd, J=5.7Hz, 2.4Hz), 7.25(1H, dd, J=7.9Hz, 4.6Hz), 7.43(1H, t, J=8.1Hz), 7.61-7.66(2H, m), 7.78-7.82(3H, m), 8.06-8.10(2H, m).

(b) N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピル-4-ヒドロキシフェニル)ウレアの合成

- 10 N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピル-4-(3-クロロベンゾイルオキシ)フェニル)ウレア 1.0 g (1.6 mmol) のメタノール 30 ml 溶液に、室温にて 28% ソジウムメトキサイド 0.45 ml (1.76 mmol) を滴下し同温度で 1 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を塩化アンモニア水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（1% メタノール/クロロホルム-2% メタノール/クロロホルム）により精製してアモルファス状の表題化合物を 0.79 g (1.45 mmol) 得た。

- 20 <sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.77(3H, s), 4.52(2H, t, J=7.7Hz), 7.01(1H, dd, J=8.0Hz, 2.4Hz), 7.24(1H, dd, J=8.1Hz, 4.6Hz), 7.40(1H, t, J=8.0Hz), 7.50(1H, s), 7.62(1H, dd, J=7.9Hz, 1.5Hz), 7.67(1H, s), 8.60(1H, dd, J=4.8Hz, 1.7Hz), 9.05 (1H, s).

## 25 実施例 25

N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピル-4-(3



ーピペリジノプロポキシ) フェニル] ウレアの合成

- N- [1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピル-4-ヒドロキシフェニル) ウレア 254 mg (0.47 mmol) の DMF 7 ml 溶液に、
- 5 室温にて炭酸カリウム 193 mg (1.40 mmol)、よう化カリウム 39 mg (0.23 mmol)、1-(3-クロロプロピル) ピペリジン塩酸塩 111 mg (0.56 mmol) を順次加え、約 45℃にて5時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 3:2-3%エタノール/酢酸エチル) により精製してアモルファス状
- 10 の表題化合物を 168 mg (0.25 mmol) 得た。

- 上記アモルファスの酢酸エチル 1 ml 溶液に 1M塩酸/エーテル 0.5 ml を加え、更にエーテルを 20 ml 加え室温にて1時間、氷冷下1時間攪拌した。析出した結晶を濾取して表題化合物の塩酸塩を無色結晶として 153 mg (0.22 mmol)
- 15 1) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR δ (CD<sub>3</sub>OD) 1.01(3H, t, J=7.3Hz), 2.78-3.00(2H, m), 3.82(3H, s), 3.96(2H, t, J=6.0Hz), 4.61(2H, t, J=7.5Hz), 6.60(2H, s), 7.18(1H, dd, J=8.1Hz, 4.6Hz), 7.71(1H, dd, J=6.2Hz, 1.7Hz), 8.58(1H, dd, J=4.6Hz, 1.8Hz).

## 20 実施例 26

N- [1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - [2, 6-ジイソプロピル-4-(2-ピペリジノエトキシ) フェニル] ウレアの合成

- 実施例 25 と同様にして、N- [1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - (2, 6-ジイソプロピル-4-ヒドロキシフェニル) ウレアと 1-(2-クロロエチル) ピペリジン塩酸塩から表題化合物の塩酸塩を無色結晶として得た。
- 25

<sup>1</sup>H-NMR δ (CD<sub>3</sub>OD) 1.00(3H, t, J=7.1Hz), 2.90-2.98(2H, m), 3.82(3H, s), 4.07(2H, t, J=5.7Hz), 4.60(2H, t, J=7.5Hz), 6.63(2H, s), 7.17(1H, dd, J=8.1Hz, 4.6Hz), 7.70(1H, dd, J=7.9Hz, 1.7Hz), 8.57(1H, dd, J=4.6Hz, 1.8Hz).

## 5 実施例 27

N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2,6-ジイソプロピル-4-(3-ピリジルメトキシ)フェニル]ウレアの合成

実施例 25と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピル-4-ヒドロキシフェニル)ウレアと3-ピコリルクロライド塩酸塩から表題化合物の塩酸塩を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR δ (CD<sub>3</sub>OD) 1.00(3H, t, J=7.3Hz), 2.89-2.98(2H, m), 3.81(3H, s), 4.61(2H, t, J=7.5Hz), 5.11(2H, s), 6.70(2H, s), 7.18(1H, dd, J=8.1Hz, 4.7Hz), 7.70(1H, dd, J=8.1Hz, 1.8Hz), 7.91(1H, d, J=7.9Hz), 8.46(1H, d, J=3.5Hz), 8.58(1H, dd, J=4.6Hz, 1.8Hz), 8.61(1H, s).

## 実施例 28

N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2,6-ジイソプロピル-4-[3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロボキシ]フェニル]ウレアの合成

実施例 25と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピル-4-ヒドロキシフェニル)ウレアと1-(3-ブロモプロピル)-1,2,4-トリアゾールから表題化合物の塩酸塩を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.77(3H, s), 6.53(2H, s), 7.24(1H, dd, J=8.0Hz, 4.8Hz), 7.40(1H, dd, J=7.6Hz, 7.6Hz), 7.59(1H, s), 7.62(1H, d, J=6.4Hz), 7.69(1H,

s), 7.96(1H, s), 8.52(1H, s), 8.61(1H, d, J=4.6Hz).

#### 実施例 29

5 N-[1-(4-ペンテニル)-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ  
-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5  
-(ヒドロキシメチル)フェニル]ウレアの合成

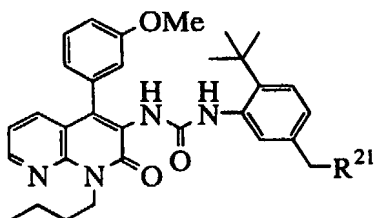
10 実施例7と同様にして、1-(4-ペンテニル)-3-カルボキシ-4-(3-メ  
トキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジンと2-tert-  
ブチル-5-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシメチル]アニ  
リンから表題化合物を合成した。

IR (KBr) 2962, 1641, 1584, 1530, 1456, 1287, 1244, 1044, 913, 779  
cm<sup>-1</sup>

## 実施例 30～実施例 36

実施例 8 (b) と同様にして、表 1 の化合物を合成した。

表 1

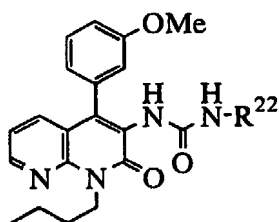


実施例番号	R <sup>21</sup>	物性値
30	NMe <sub>2</sub>	塩酸塩:mp 174-175°C
31	NHMe	塩酸塩:mp 163-165°C
32	NHEt	塩酸塩:mp 158-161°C
33	NHCHMe <sub>2</sub>	塩酸塩:mp 162-164°C
34	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	塩酸塩:mp 118-123°C
35		塩酸塩:mp 158-168°C
36		塩酸塩:mp 153-156°C

## 実施例 37～実施例 40

実施例 1 と同様にして、表 2 の化合物を合成した。

表 2



実施例番号	R <sup>22</sup>	物性値
37		塩酸塩:mp 158--168℃
38		塩酸塩:mp 205--207℃
39		mp 130--135℃
40		塩酸塩:mp 135--143℃

5

## 実施例 41

N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピル-4-ヒド

ロキシメチルフェニル) ウレアの合成

(a) N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2,6-ジイソプロピル-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)フェニル] ウレアの合成

- 5 実施例 2 4 (a) と同様にして、3-アミノ-1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジンと2,6-ジイソプロピル-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル) アニリンから標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.00(6H, s), 0.84(9H, s), 3.71(3H, s), 4.62(2H, t, J=6.8 Hz), 4.58(2H, s).

(b) N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピル-4-ヒドロキシメチルフェニル) ウレアの合成

- N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2,6-ジイソプロピル-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)フェニル] ウレア 6.75 g (10.1 mmol) の15% HCl 含有メタノール(100 ml) 溶液を室温で三時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で一回、重曹水で一回洗浄した。減圧下溶媒を留去した後、溶媒を減圧留去しシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を5.0g (8.99 mmol) 無色アモルファスとして得た。

m p 122-123°C

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.94-1.01(15H, m), 3.76(3H, s), 4.40(2H, d, J=5.7 Hz), 4.51(2H, t, J=7.1 Hz).

- 25 実施例 4 2

N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピル-4-アミ

ノメチルフェニル) ウレアの合成

(a) N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピル-4-ブromoメチルフェニル) ウレアの合成

- 5 N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピル-4-ヒドロキシメチルフェニル) ウレア5.0g (9.0mmol) の塩化メチレン50ml溶液に氷冷下三臭化リン1.02ml (1.10mmol) を加え、室温にて4時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を無色アモルファスとして2.15g (4.05mmol) 得た。
- 10

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) 0.84-1.02(15H, m), 3.77(3H, s), 4.51(2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.63(2H, s).

- (b) N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピル-4-フタルイミドメチルフェニル) ウレアの合成
- 15

- N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピル-4-ブromoメチルフェニル) ウレア400mg (0.65mmol) のジメチルホルムアミド10ml溶液に室温下フタルイミドカリウム144mg (0.78mmol) を加え室温下3時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を水で2回洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を無色アモルファスとして393mg (0.57mmol) 得た。
- 20

- $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) 0.93-0.97(15H, m), 3.75(3H, s), 4.49(2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 7.72(2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ).
- 25

(c) N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピル-4

ーアミノメチルフェニル) ウレアの合成

- N- [1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキ  
ソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピル-4-フ  
タルイミドメチルフェニル) ウレア 393 mg (0.57 mmol) のエタノール/クロロホル  
ム混合溶液 (10 ml) に室温下ヒドラジン-水和物 0.033 ml (0.68 mmol) を加え室温  
5 下二時間攪拌した。その後、更にヒドラジン-水和物 0.14 ml (3.4 mmol) を加え室  
温下四日間攪拌した。水を加えた後酢酸エチルで抽出し有機層を重曹で二回洗浄した  
後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。溶媒を減圧留去しシリカゲルカラムクロ  
マトグラフィーにより精製し、標題化合物を 256mg (0.46mmol) 得た。
- 10 <sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.86-1.01(15H, m), 3.65(2H, s), 3.76(3H, s), 4.51(2H, t,  
J=7.0Hz).

塩酸塩:

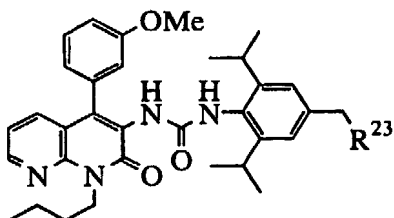
m p 186-187°C



## 実施例 4 3 ～ 実施例 4 5

実施例 4 2 (b) と同様にして、表 3 の化合物を合成した。

表 3



実施例番号	R <sup>23</sup>	物性値
43		塩酸塩:mp 237-238℃
44		塩酸塩:mp 257-258℃
45	-NEt <sub>2</sub>	塩酸塩:mp 213-214℃

5

## 実施例 4 6

N-[1-ブチル-4-(4-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(ヒドロキシメチル)フェニル]ウレアの合成

- 10 実施例 7 と同様にして、1-ブチル-3-カルボキシ-4-(4-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジンと 2-tert-ブチル-5-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシメチル]アニリンから表題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.98(3H, t, J=7.3Hz), 1.21(9H, s), 3.79(3H, s), 4.37(2H, s), 5.05(1H, br s), 6.88(1H, s).

15

## 実施例 47

N- [1-ブチル-4-(4-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(ジエチルアミノメチル)フェニル]ウレアの合成

- 5 実施例 8 と同様にして、N- [1-ブチル-4-(4-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(ヒドロキシメチル)フェニル]ウレアから標題化合物を合成した。

塩酸塩：

mp 198-199°C

10

## 実施例 48

N- [1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(アミノメチル)フェニル]ウレアの合成

- 15 N- [1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(プロモメチル)フェニル]ウレア400mg (0.68mmol) のジメチルホルムアミド20ml溶液に、ソジウムアジド440mg (6.76mmol) を加え約60°Cにて8時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で2回洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。
- 20 シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して無色固体を得た。

- 15 上記固体、濃塩酸(0.095 ml, 1.14 mmol) 及びパラジウム/炭素(180 mg) のメタノール(10 ml) 懸濁液を水素雰囲気下5時間攪拌した。その後、セライト濾過し、溶媒を留去した。酢酸エチルで抽出し有機層を重曹で二回洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を減圧留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を無色アモルファスとして344mg (0.65mmol) 得た。

- 25 <sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.98(3H, t, J=7.3Hz), 1.20(9H, s), 2.11(2H, br), 3.60(2H, s), 3.74(3H, s), 7.63(1H, s), 8.03(1H, s).

リンから N- [1-ブチル-4- [3- (3-ピリジルメトキシ) フェニル] -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - [2, 6-ジイソプロピル-4- (tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル) フェニル] ウレアを合成した。

- 5 <sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.02(6H, s), 0.84(9H, s), 0.89-0.94(15H, m), 4.47(2H, t, J=6.8Hz), 4.58(2H, s), 5.09(2H, s).

上記化合物から実施例 4 1 (b) と同様にして、標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.94-1.01(15H, m), 4.40(2H, d, J=5.7Hz), 4.51(2H, t, J=7.1Hz), 5.05(1H, t, J=5.7Hz), 5.14(2H, s), 7.59(1H, s).

10 塩酸塩:

mp 170-171°C

実施例 5 1

- N- [1-ブチル-4- [3- [3- (ヒドロキシ) プロポキシ] フェニル] -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - [2-tert-ブチル-5- (1-ピラゾリルメチル) フェニル] ウレアの合成

(a) N- [1-ブチル-4- [3- [3- (ベンジルオキシ) プロポキシ] フェニル] -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - [2-tert-ブチル-5- (1-ピラゾリルメチル) フェニル] ウレアの合成

- 20 実施例 2 4 (a) と同様にして、3-アミノ-1-ブチル-4- [3- [3- (ベンジルオキシ) プロポキシ] フェニル] -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジンと 2-tert-ブチル-5- (1-ピラゾリルメチル) アニリンから標題化合物を合成した。

- <sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.98(3H, t, J=7.3Hz), 1.17(9H, s), 3.55(2H, t, J=6.3Hz), 4.03(2H, t, J=6.3Hz), 4.40(2H, s), 5.18(2H, s), 6.22(1H, br s), 8.07(1H, br s).

(b) N- [1-ブチル-4- [3- [3- (ヒドロキシ) プロポキシ] フェニル]

ー1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - [2-tert-ブチル-5-(1-ピラゾリルメチル) フェニル] ウレアの合成

N-[1-ブチル-4-[3-[3-(ベンジルオキシ) プロポキシ] フェニル]  
ー1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - [2-tert-ブチル-5-(1-ピラゾリルメチル) フェニル] ウレア1.86g (2.6mmol)、10%パラジウム/炭素180mg、濃塩酸0.21ml (2.6mmol) のメタノール懸濁液を水素雰囲気下、室温にて8時間攪拌した。セライト濾過後、減圧下溶媒を留去しクロロホルムに溶解した。水及びアンモニア水を加え攪拌後、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して標題化合物を1.53g (2.46mmol) 無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.98(3H, t, J=7.3Hz), 1.19(9H, s), 4.01(2H, t, J=6.3Hz), 4.52(3H, br), 5.20(2H, s), 6.23(1H, s), 8.06(1H, s).

塩酸塩:

mp 116-119°C

## 実施例52

N-[1-ブチル-4-(3-ヒドロキシフェニル) -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - [2-tert-ブチル-5-(1-イミダゾリルメチル) フェニル] ウレアの合成

N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル) -1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -N' - [2-tert-ブチル-5-(1-イミダゾリルメチル) フェニル] ウレア3.79g (6.16mmol) の塩化メチレン50ml溶液に氷冷下、三臭化ホウ素6.18g (24.64mmol) の塩化メチレン溶液を滴下した。滴下終了後、室温にて3時間攪拌した。氷冷下、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチル、2N水酸化ナトリウム水溶液を順次加え攪拌した。分液後、有機層を減圧下濃縮し、析出してきた結晶を濾取した。次いで、アセトニトリルに懸濁させ、2時間攪拌

後、濾取して標題化合物を3.24g (5.74mmol) 無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) 0.96(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.20(9H, s), 4.50(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5.05(2H, s), 6.23(1H, m), 8.09(1H, br s).

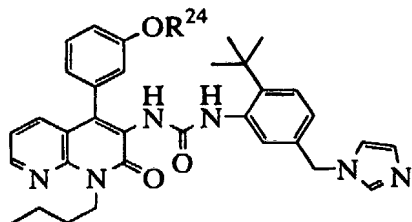
塩酸塩：

5 mp 160–162. 5°C

### 実施例53～実施例55

実施例25と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(1-イミダゾリルメチル)フェニル]ウレアから表4の化合物を合成した。

表4



実施例番号	R <sup>24</sup>	物性値
53	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	塩酸塩:mp 136–142°C
54	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OBn	$^1\text{H-NMR}$ $\delta$ (DMSO- $d_6$ ) 0.98(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.20(9H, s), 3.55(2H, t, $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.02(2H, t, $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.44(2H, s), 4.50(2H, br), 5.05(2H, s), 8.11(1H, br s).
55		塩酸塩:mp 148–151. 5°C

Bn はベンジル基を表す

### 実施例56

N-[1-ブチル-4-[3-[3-(ヒドロキシ)プロポキシ]フェニル]-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(1-イミダゾリルメチル)フェニル]ウレアの合成

実施例 5 1 (b) と同様にして、N-[1-ブチル-4-[3-[3-(ベンジル  
5 オキシ)プロポキシ]フェニル]-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチ  
リジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-5-(1-イミダゾリルメチル)  
フェニル]ウレアから標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.98(3H, t, J=7.3Hz), 1.19(9H, s), 4.00(2H, t, J=6.3Hz),  
5.06(2H, s), 8.10(1H, br s).

10 塩酸塩:

mp 126-134°C

#### 実施例 5 7

N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキ  
15 ソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピル-4-ア  
ミノフェニル)ウレアの合成

(a) N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-  
オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピル-4-  
トリチルアミノフェニル)ウレアの合成

20 実施例 2 4 (a) と同様にして、3-アミノ-1-ブチル-4-(3-メトキシフ  
ェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジンと 2, 6-ジイソ  
プロピル-4-トリチルアミノアニリンから標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.70-0.76(12H, br), 0.96(3H, t, J=7.1Hz), 4.49(2H, t, J=  
7.7Hz), 7.14-7.37(17H, m), 8.56(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz).

25 (b) N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-  
オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピル-4-  
アミノフェニル)ウレアの合成

- N- [1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキ  
ソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピル-4-ト  
リチルアミノフェニル)ウレア273mg (0.348mmol)、10%パラジウム/炭素56mgのエ  
タノール懸濁液を水素雰囲気下室温にて8時間攪拌した。セライト濾過後、減圧下溶  
媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して標題化合物を165mg  
(0.30mmol) 結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) 0.91-0.99(15H, m), 3.76(2H, s), 4.51(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 6.2  
3(2H, s), 7.22(1H, dd,  $J=7.9\text{Hz}$ , 4.8Hz).

#### 10 実施例58

N- [1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ  
-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピル-4-(3-  
-ピリジルメチルアミノ)フェニル)ウレアの合成

- N- [1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキ  
ソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピル-4-ア  
ミノフェニル)ウレア450 mg (0.727 mmol) のメタノール溶液 (5 ml) に室温下ニコ  
チンアルデヒド0.137 ml (1.45 mmol) と濃塩酸0.12 ml (1.44 mmol) を加えた。そ  
の後、氷冷下まで冷却しシアノ水素化ホウ素ナトリウム(68.6 mg、1.09 ml) を加え  
室温下5時間攪拌した。水を加えた後酢酸エチルで抽出し有機層を炭酸水素ナトリウ  
ム水溶液で二回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。溶媒を減圧留去  
しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を475mg (0.654mm  
ol) 無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) 0.88-1.03(15H, m), 3.75(3H, s), 4.23(2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.5  
1(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.65(1H, s), 8.55(1H, s).

#### 25 塩酸塩:

mp 160-161°C

## 実施例 59

N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2,6-ジイソプロピル-4-[N-(3-ピリジルメチル)-N-メチルアミノ]フェニル]ウレアの合成

- 5 N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2,6-ジイソプロピル-4-(3-ピリジルメチルアミノ)フェニル]ウレア 476 mg (0.752 mmol) のメタノール溶液 (5 ml) に室温下 37% ホルムアルデヒド水溶液 122 mg (1.50 ml) と濃塩酸 0.13 ml (1.50 ml) を加えた。その後、氷冷下まで冷却しシアノ水素化ホウ素ナトリウム 7
- 10 1.0 mg (1.13 ml) を加え室温下 5 時間攪拌した。水を加えた後酢酸エチルで抽出し有機層を重曹で二回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。溶媒を減圧留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し標題化合物を 445 mg (0.684 mmol) 無色アモルファスとして得た。

- <sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.94-0.97 (15H, m), 2.99 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.49-4.52 (4
- 15 H, m), 6.35 (2H, s), 8.41 (2H, m), 8.46 (1H, s).

塩酸塩:

mp 155-157°C

## 実施例 60

- 20 N-[1-ブチル-4-[3-[3-(ヒドロキシ)プロポキシ]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2,6-ジイソプロピル-4-アミノフェニル]ウレアの合成

- (a) N-[1-ブチル-4-[3-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2,6-ジイソプロピル-4-トリチルアミノフェニル]ウレアの合成
- 25

実施例 24 (a) と同様にして、3-アミノ-1-ブチル-4-[3-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-



ナフチリジンと 2, 6-ジイソプロピル-3-トリチルアミノアニリンから標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.81(3H, d, J=6.8Hz), 0.88(3H, d, J=6.8Hz), 0.97(3H, t, J=7.3Hz), 3.58(2H, t, J=6.2Hz), 4.05(2H, t, J=6.2Hz), 4.51(2H, t, J=7.0Hz),  
5 5.18(1H, s), 5.85(1H, d, J=8.6Hz), 7.51(1H, s), 7.73(1H, s).

(b) N-[1-ブチル-4-[3-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル]-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2, 6-ジイソプロピル-4-アミノフェニル] ウレアの合成

N-[1-ブチル-4-[3-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル]-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2, 6-ジイソプロピル-4-トリチルアミノフェニル] ウレア 1.60g (1.74mmol) のアセトン (20ml) -メタノール (20ml) 混合溶液に氷冷下、濃塩酸 1ml (12mmol) を加え室温にて 14 時間攪拌した。反応溶液に氷冷下アンモニア水を加えて塩基性にした後、酢酸エチルにより抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で二回  
15 洗浄した。減圧下溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を 1.07g (1.58mmol) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.89-1.20(17H, m), 3.58(2H, t, J=6.2Hz), 4.05(2H, t, J=6.4Hz), 7.53(1H, s), 7.67(1H, s).

塩酸塩：

20 mp 136-139°C

(c) N-[1-ブチル-4-[3-[3-(ヒドロキシ)プロポキシ]フェニル]-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2, 6-ジイソプロピル-4-アミノフェニル] ウレアの合成

実施例 51 (b) と同様にして表題化合物を合成した。

25 <sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.90-1.20(15H, m), 3.52-3.58(2H, m), 3.99-4.06(2H, m), 4.41(2H, br), 4.52(2H, t, J=7.3Hz), 7.53(1H, s), 7.68(1H, s).

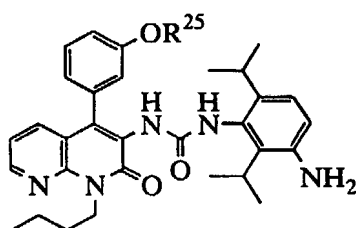
塩酸塩：

mp 153–155°C

実施例 61～実施例 64

実施例 60 (a)、(b) と同様にして表 5 の化合物を合成した。

5 表 5



実施例番号	R <sup>24</sup>	物性値
61		塩酸塩:mp 185–187°C
62		塩酸塩:mp 176–177°C
63		塩酸塩:mp 175–176°C
64	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	塩酸塩:mp 175–176°C

実施例 65

N-[1-ブチル-4-[3-[3-(ヒドロキシ)プロポキシ]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピル-4-アミノフェニル)ウレアの合成

実施例 24 (a) と同様にして、3-アミノ-1-ブチル-4-[3-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジンと 2,6-ジイソプロピル-4-トリチルアミノアニリンから N-[1-ブチル-4-[3-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]フェニル]-1,2-

ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピル-4-トリチルアミノフェニル)ウレアを合成した。

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.70-0.81(12H, m), 0.95(3H, t, J=7.1Hz), 3.58(2H, t, J=6.2Hz), 4.02(2H, m), 4.46-4.49(2H, m), 6.15(1H, s), 6.51(1H, s).

- 5 上記化合物1.93 g (2.10 mmol)、濃塩酸0.190 ml (2.31 mmol) 及び10%パラジウム/炭素580 mgのメタノール(50 ml)懸濁液を水素雰囲気下、室温にて8時間攪拌した。セライト濾過し、溶媒を減圧下留去した。酢酸エチルで抽出し有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で二回洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して標題化合物を834mg (1.43mmol) 無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.92-1.00(15H, m), 3.52-3.58(2H, m), 3.99-4.06(2H, m), 4.52-4.54(3H, m), 4.80(2H, br), 6.23(2H, s), 7.64(1H, s).

塩酸塩：

mp 175-176°C

15

#### 実施例 66

N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2, 6-ジイソプロピル-3-(3-ピリジルメチルアミノ)フェニル]ウレアの合成

- 20 実施例 58と同様にして、N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2, 6-ジイソプロピル-3-アミノフェニル)ウレアから標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.88-1.22(15H, m), 3.27-3.36(2H, m), 3.77(3H, s), 4.52(2H, t, J=8.2Hz), 6.28(1H, d, J=8.6Hz), 6.73(1H, d, J=8.6Hz).

- 25 実施例 67

N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2, 6-ジイソプロピル-3-(3

ーピリジルカルボニルアミノ) フェニル] ウレアの合成

- N- [1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキ  
ソ-1,8-ナフチリジン-3-イル] -N'-(2,6-ジイソプロピル-3-ア  
ミノフェニル) ウレア 300 mg (0.485 mmol)、ニコチン酸 66 mg (0.533 mmol)、1-  
5 ヒドロキシベンゾトリアゾール 131 mg (0.97 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジ  
メチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 93 mg (0.485 mmol) 及び Et<sub>3</sub>N (0.06 m  
l, 0.485 mmol) の DMF (10 ml) 溶液を室温で一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、酢  
酸エチルにより抽出し、有機層を塩化アンモニウム水溶液で二回、炭酸水素ナトリウ  
ム水溶液で二回洗浄した。減圧下溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフ  
10 ーにより精製し、表題化合物を 243mg (0.373mmol) 白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.95-1.20(15H, m), 3.77(3H, s), 4.52(2H, t, J=7.3Hz), 6.9  
1-7.12(5H, m), 7.75(2H, s), 9.92(1H, s).

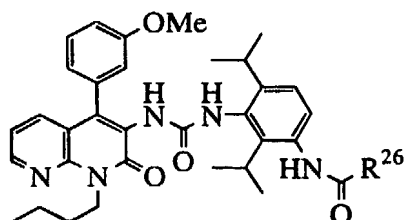
塩酸塩:

mp 179-180°C

## 実施例 68～実施例 73

実施例 67 と同様にして表 6 の化合物を合成した。

表 6



実施例番号	R <sup>26</sup>	物性値
68		塩酸塩:mp 145-146°C
69		1H-NMR δ (DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.94-1.15(15H, m), 3.77(3H, s), 4.52(2H, m), 6.90(2H, m), 7.75(1H, s), 7.85(2H, d, J=6.0Hz), 8.80(2H, d, J=6.0Hz), 10.00(1H, s).
70	-CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	塩酸塩:mp 162-163°C
71	-CH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	塩酸塩:mp 159-160°C
72		塩酸塩:mp 175-176°C
73		塩酸塩:mp 164-166°C

5

## 実施例 74

N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-[5-(3-ピリジル)アミノカルボニル]フェニル]ウレアの合成

- 10 (a) N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-(5-メトキシカルボニル)フェニル]ウレアの合成

実施例 1 と同様にして、1-ブチル-3-カルボキシー-4-(3-メトキシフェニル)

ル) - 1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジンと2-tert-ブチル-(5-メトキシカルボニル) アニリンから標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) 0.96(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.23(9H, s), 3.73(3H, s), 3.81(3H, s), 6.89(1H, s), 7.73(1H, s), 8.17(1H, s).

- 5 (b) N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-(5-カルボキシ) フェニル] ウレアの合成

N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-(5-メトキシカルボニル) フェニル] ウレア17.1 g (30.7 mmol) のエタノール懸濁液 (500 mL) に10N水酸化ナトリウム水溶液10 ml (92.2 mmol) を加え、約50°Cにて3時間加熱攪拌した。反応液を3N塩酸水にて酸性にし、生じた無色結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後乾燥し、表題化合物を14.9 g (27.4mmol) 得た。

10  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) 0.98(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.24(9H, s), 3.74(3H, s), 6.89(1H, s), 7.74(1H, s), 8.14(1H, s).

- (c) N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-[5-(3-ピリジル) アミノカルボニル] フェニル] ウレアの合成

N-[1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-N'-[2-tert-ブチル-(5-カルボキシ) フェニル] ウレア500mg (0.90mmol) のジメチルホルムアミド懸濁液30mlにクロロ炭酸イソブチル0.12ml (0.90mmol)、トリエチルアミン0.13ml (0.90mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。次いで3-アミノピリジン70mg(0.90mmol)を加え、室温にて14時間攪拌した。反応液に水、飽和食塩水、酢酸エチルを加えて分液後、有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサンにて結晶化させて、表題化合物を93.3mg (0.15mmol) 無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) 0.96(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.24(9H, s), 1.41(2H, m), 1.70(2H, m), 3.71(3H, s), 10.35(1H, s).

塩酸塩:

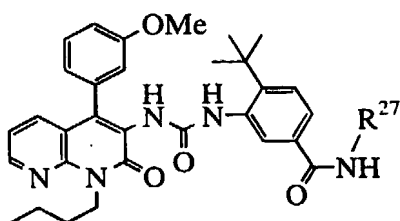
mp 178–180°C

5

実施例75～実施例78

実施例74と同様にして、表7の化合物を合成した。

表7



実施例番号	R <sup>27</sup>	物性値
75		mp 140–143°C
76		mp 190–195°C
77	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	mp 133–135°C
78		mp 128–130°C

10

実施例79

N-[1-ブチル-4-[3-(3-ピペリジノプロポキシ)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピル-4-ヒドロキシフェニル)ウレアの合成

15

実施例24と同様にして、1-ブチル-3-アミノ-4-[3-(3-ピペリジノプロポキシ)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジンか

ら標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.93-1.44(17H, m), 4.00(2H, m), 4.50(2H, t, J=7.7Hz), 6.40(2H, s), 6.85-6.88(2H, m), 7.49(1H, s), 7.60(1H, dd, J=8.1Hz, 1.7Hz), 7.68(1H, s), 8.59(1H, dd, J=4.6Hz, 1.7Hz), 8.05(1H, s).

5

#### 実施例 80

N-[1-ブチル-4-[3-(3-ピペリジノプロポキシ)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピル-3-ヒドロキシフェニル)ウレアの合成

- 10 N-[1-ブチル-4-[3-(3-ピペリジノプロポキシ)フェニル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-N'-(2,6-ジイソプロピル-3-アミノフェニル)ウレア100mg (0.138mmol)を室温にて12%臭化水素酸水溶液に溶解後、氷冷下にて亜硝酸ナトリウム13mg (0.152mmol)の水溶液1mlを加え、氷冷下にて30分間攪拌した。その後、反応混合液をシアン化カリウム33.7mg (0.58mmol)とシアン化第一銅15.5mg (0.173mmol)の水溶液1mlに加えた。約70℃
- 15 まで昇温し、5時間攪拌した。酢酸エチルで抽出し有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で二回洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を36mg (0.055mmol)無色アモルファスとして得た。

- 20 <sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.98-1.52(21H, m), 4.03-4.13(2H, m), 4.58(2H, t, J=7.3Hz), 6.67(1H, d, J=8.4Hz), 6.86(1H, d, J=8.6Hz), 6.94-6.97(2H, m), 7.03-7.06(1H, m), 7.30(1H, dd, J=8.0Hz, 4.6Hz), 7.70(1H, s), 7.75(1H, s), 8.94(1H, s).

#### 25 参考例 1

2,6-ジイソプロピル-4-(3-クロロベンゾイルオキシ)アニリンの合成

メタクロロ過安息香酸20.0g (100mmol)の塩化メチレン200ml溶



液に、2, 6-ジイソプロピルアニリン 10.0 g (56.4 mmol) の塩化メチレン 30 ml 溶液を氷冷下滴下し、同温度で 1 時間、室温にて 12 時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え 0.5 時間攪拌し、酢酸エチルで抽出した。抽出液をチオ硫酸ナトリウム水溶液で 2 回、炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗浄後無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン 1：20-酢酸エチル：ヘキサン 1：10）により精製して表題化合物を 4.0 g (12.0 mmol) 油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.28(12H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.95(2H, sep,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.86(2H, s), 7.44(1H, dd,  $J=9.0\text{Hz}$ , 7.7Hz), 7.59(1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.09(1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 8.19(1H, t,  $J=1.7\text{Hz}$ ).

#### 実験例

本発明化合物の A C A T 阻害活性の評価は以下の方法で実施される。

15

##### 1. ウサギ肝臓より調製した標品における A C A T 阻害活性の測定

酵素標本 A C A T は文献 (J. Lipid. Research, 30, 681-690, 1989) に記載の方法に従って、1 カ月間 1% コレステロール食を負荷したニュージーランド白ウサギの肝臓より調製した。A C A T 活性は、文献 (J. Lipid. Research, 24, 1127-1134, 1983) に記載の方法に準じた方法に従って、放射活性体の [ $1-^{14}\text{C}$ ] オレオイル- $\text{CoA}$  と肝臓ミクロソーム画分中に含まれる内因性のコレステロールを用いて、生成したラベル化コレステロールオリエイトの放射活性より酵素活性を算出した。得られた結果を表 8 に示す。

20

表 8

被験化合物 (実施例No.)	ACAT阻害率 (%) $10^{-6}$ M
1	98
19	99

## 10 2. ラット腹腔内由来マクロファージにおけるACAT阻害活性の測定

ラット腹腔内由来マクロファージは文献 (Biochimica et Biophysica Acta, 1126, 73-80, 1992) に記載の方法に従って調製した。ACAT活性は、上記文献 (Biochimica et Biophysica Acta, 1126, 73-80, 1992) に記載された方法に準じた方法に従って、放射活性体の  $[9, 10-^3\text{H}]$  オレイン酸と文献 (Biochimica et Biophysica Acta, 1213, 127-134, 1994) に記載の方法に従って再構成したリポソーム中に含まれる外因性のコレステロールを用いて生成したラベル化コレステリルオリエイトの放射活性により酵素活性を算出した。得られた結果を表9に示す。

表 9

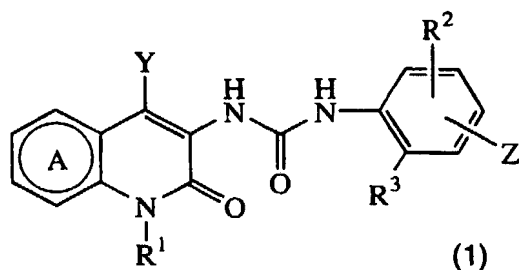
被験化合物 (実施例No.)	ACAT阻害率 (%) $10^{-6}$ M
1	97
19	73

産業上の利用の可能性

本発明化合物はウサギ肝臓より調製した標品及び、ラット腹腔内由来マクロファージにおいてACAT活性を強力に阻害する。従って、血中脂質低下剤としてのみならず、動脈硬化それ自体、あるいは動脈硬化に関連する諸疾患、例えば、脳梗塞、脳血  
5 栓、一過性脳溢血、狭心症、心筋梗塞、末梢性血栓及び閉塞等の予防、治療に有用である。

## 請求の範囲

## 1. 一般式(1)



- 5 [式中、環Aは置換もしくは無置換のピリジン環を表す。

Yは置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換の芳香族基を表す。

R<sup>1</sup>は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、または置換もしくは無置換のシクロアルキル基を表す。

R<sup>2</sup>は水素原子または低級アルキル基を表す。

R<sup>3</sup>は低級アルキル基を表す。

Zは、

1) -D<sup>1</sup>-Q

- 15 [式中、D<sup>1</sup>は結合手または不飽和結合を含んでもよい炭素原子数1～8の2価の炭化水素基を表し、Qは水酸基、カルボキシ基、置換もしくは無置換のヘテロアリアル基、または式：-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> (R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は互いに独立して、水素原子、低級アルコキシ基置換もしくは無置換の低級アルキル基、シクロアルキル基またはアラルキル基を表すか、またはR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が互いに結合してそれらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに式：-NR<sup>8</sup>- (R<sup>8</sup>は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のフェニル基、置換もしくは無置換のベンジル基、または低級アルコキシカルボニル基を表す。) で表される基を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する
- 20

炭素原子数が4から8個の飽和環状アミノ基を表す。)を表す。但し、Qが置換もしくは無置換のヘテロアリール基である場合は、D<sup>1</sup>は結合手とはならない。]

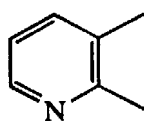
または、

5      2)  $-D^2-M-E-W$

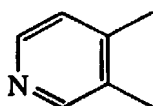
[式中、D<sup>2</sup>は結合手または不飽和結合を含んでいてもよい炭素原子数1～8の2価の炭化水素基を表し、Mは酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基もしくはスルホニル基、または式： $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ もしくは $-NR^6-$  (R<sup>6</sup>は水素原子もしくは低級アルキル基を表す。)で表される基を表し、Eは結合手または不飽和結合を含んでいてもよい炭素原子数1～8の2価の炭化水素基を表し、Wは水酸基、カルボキシ基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、または式： $-NR^4R^5$  (R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は前記の意味を表す。)で表される基を表す。但し、Wが水酸基、カルボキシ基もしくは式： $-NR^4R^5$ で表される基の時はEは結合手とはならない。]

15      で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

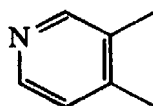
2.      環Aが式(a)、(b)または(c)：



(a)



(b)



(c)

のいずれかで表される基である、請求項1記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

3.      Yが置換もしくは無置換の芳香族基である、請求項2記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

25      4.      R<sup>1</sup>が置換もしくは無置換のアルキル基、または置換もしくは無置換のアルケ

ニル基である、請求項 3 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

5. 環 A が無置換のピリジン環である、請求項 4 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

6. Y が低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたフェニル基、または低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたピリジル基である、請求項 5 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

10

7. Z が式： $-D^1-Q$  で表される基であり、 $D^1$  が炭素原子数 1 ～ 4 の 2 価の炭化水素基であり、Q が水酸基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、または式： $-NR^4R^5$  で表される基である、請求項 6 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

15

8. Z が式： $-D^1-Q$  で表される基であり、 $D^1$  がメチレン基もしくはエチレン基であり、Q が水酸基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、または式： $-NR^4R^5$  ( $R^4$  および  $R^5$  は互いに独立して低級アルキル基を表すか、または  $R^4$  および  $R^5$  が互いに結合してそれらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに式： $-NR^8$  ( $R^8$  は水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルコキシカルボニル基またはベンジル基を表す。) で表される基を 1 個、または酸素原子 1 個を含んでもよい、環を構成する原子数が 5 または 6 個の飽和環状アミノ基を表す。) で表される基である、請求項 6 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

25

9. Z がヒドロキシメチル基、(1-ピラゾリル)メチル基、2-(1-ピラゾリル)エチル基、(3,5-ジメチル-1-ピラゾリル)メチル基、(1-イミダゾ

リル) メチル基、2-(1-イミダゾリル) エチル基、(2-メチル-1-イミダゾ  
リル) メチル基、(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル基、2-(1,  
2, 4-トリアゾール-1-イル) エチル基、(1-ピペリジニル) メチル基、(1  
-ピロリジニル) メチル基、(4-メチル-1-ピペラジニル) メチル基、モルホリ  
5 ノメチル基、ジエチルアミノメチル基もしくはジプロピルアミノメチル基である、請  
求項5もしくは6記載の化合物またはそれらのプロドラッグ、またはそれらの薬学的  
に許容される塩。

10 10. Zが式： $-D^2-M-E-W$ で表される基であり、 $D^2$ が結合手もしくは炭  
素原子数1~4の2価の炭化水素基であり、Mが酸素原子、または式： $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ もしくは $-NR^6-$ で表される基であり、Eが炭素原子  
数1~4の2価の炭化水素基であり、Wが水酸基、カルボキシ基、置換もしくは無  
置換のヘテロアリール基、もしくは式： $-NR^4R^5$ で表される基である、請求項6  
記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

15

11. Zが式： $-D^2-M-E-W$ で表される基であり、 $D^2$ が結合手、メチレン  
基もしくはエチレン基であり、Mが酸素原子または式： $-NHC(=O)-$ 、 $-C$   
( $=O$ ) $NH-$ もしくは $-NR^6-$ で表される基であり、Eが炭素原子数1~4の2  
価の炭化水素基であり、Wが水酸基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、また  
20 は式： $-NR^4R^5$  ( $R^4$ および $R^5$ は互いに独立して低級アルキル基を表すか、また  
は $R^4$ および $R^5$ が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさ  
らに式： $-NR^8-$  ( $R^8$ は水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルコキ  
シカルボニル基、またはベンジル基を表す。) で表される基を1個、または酸素原子  
1個を含んでもよい、環を構成する原子数が5または6個の飽和環状アミノ基を表  
25 す。) で表される基である、請求項6記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたは  
それらの薬学的に許容される塩。

1 2. Zが式： $-D^2-M-E-W$ で表される基であり、 $D^2$ が結合手、メチレン基もしくはエチレン基であり、Mが式： $-NHC(=O)-$ もしくは $-C(=O)NH-$ で表される基である、請求項6記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

5

1 3. Zが(2-ピリジル)メトキシ基、2-(2-ピリジル)エトキシ基、(3-ピリジル)メトキシ基、2-(3-ピリジル)エトキシ基、(4-ピリジル)メトキシ基、2-(4-ピリジル)エトキシ基、2-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)エトキシ基、3-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロポキシ基、2-(ジエチルアミノ)エトキシ基、3-(ジエチルアミノ)プロポキシ基、2-(1-ピペリジニル)エトキシ基、3-(1-ピペリジニル)プロポキシ基、2-(モルホリノ)エトキシ基、3-(モルホリノ)プロポキシ基、(2-ピリジル)メトキシメチル基、(3-ピリジル)メトキシメチル基、(4-ピリジル)メトキシメチル基、{3-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロポキシ}メチル基、  
10 (2-ピリジル)メチルアミノメチル基、(3-ピリジル)メチルアミノメチル基、(4-ピリジル)メチルアミノメチル基、{N-(2-ピリジル)メチル-N-メチル}アミノメチル基、{N-(3-ピリジル)メチル-N-メチル}アミノメチル基または{N-(4-ピリジル)メチル-N-メチル}アミノメチル基である、請求項6記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

20

1 4.  $R^2$ が水素原子であり、 $R^3$ がイソプロピル基もしくはtert-ブチル基である、請求項6記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

25

1 5.  $R^2$ および $R^3$ がイソプロピル基である、請求項6記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。



16.  $R^2$ が水素原子であり、 $R^3$ がイソプロピル基もしくはtert-ブチル基である、請求項9記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

5 17.  $R^2$ および $R^3$ がイソプロピル基である、請求項13記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

18. Zが式： $-D^1-Q$ で表される基であり、 $D^1$ が結合手であり、Qが水酸基または式： $-NR^4R^5$ で表される基である、請求項4記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

19. Yが式： $-M^1-E^1-T$  ( $M^1$ は結合手、酸素原子、硫黄原子もしくは式： $-NR^{61}-$  ( $R^{61}$ は水素原子もしくは低級アルキル基を表す。))を表し、 $E^1$ は不飽和結合を含んでもよい炭素原子数1~8の2価の炭化水素基を表し、Tは水酸基、ハロゲン原子、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、シアノ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、メタンスルホニルオキシ基、アルキル置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、フタリイミド基、置換もしくは無置換のヘテロアリー

15 ル基、または式： $-NR^{41}R^{51}$  ( $R^{41}$ および $R^{51}$ は互いに独立して、水素原子、低級アルコキシ基置換もしくは無置換の低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、もしくはアラルキル基を表すか、または $R^{41}$ および $R^{51}$ が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに式： $-NR^{81}-$

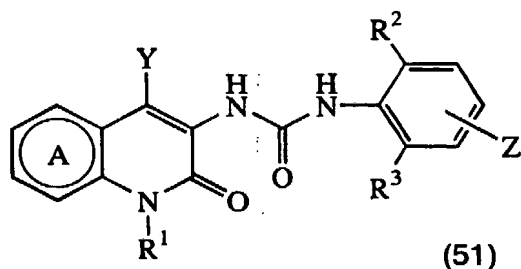
20 ( $R^{81}$ は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のフェニル基、置換もしくは無置換のベンジル基または低級アルコキシカルボニル基を表す。))で表される基を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する炭

素原子数が4から8個の飽和環状アミノ基を表す。)もしくは $-C(=O)NR^{4'}$   
 $R^{5'}$  ( $R^{4'}$ および $R^{5'}$ は前記の意味を表す。)で表される基を表す。)で表される  
 基で置換されたフェニル基である、請求項18記載の化合物もしくはそのプロドラッ  
 グまたはそれらの薬学的に許容される塩。

5

20.  $M^1$ が酸素原子であり、 $E^1$ が炭素原子数2～4の炭化水素基であり、 $T$ が  
 水酸基もしくは式： $-NR^{4'}R^{5'}$ で表される基である、請求項19記載の化合物も  
 しくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

10 21. 一般式(51)



(式中、環A、Y、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ およびZは請求項1と同じ意味を表す。)で表さ  
 れる、請求項1～20のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグまた  
 はそれらの薬学的に許容される塩。

15

22. 請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ  
 またはそれらの薬学的に許容される塩を含有する医薬。

20

23. 請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ  
 またはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有するアシルCoA：コレ  
 ステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害剤。

24. 請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ

またはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する高脂血症または動脈硬化治療剤。

25. 請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ  
5 またはそれらの薬学的に許容される塩の、アシルC o A：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）阻害剤の製造に於ける使用。

26. 請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ  
またはそれらの薬学的に許容される塩の、高脂血症または動脈硬化治療剤の製造に於ける使用。  
10

27. 請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ  
またはそれらの薬学的に許容される塩の治療上有効な量を投与することからなる、患者に於いてアシルC o A：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）を  
15 阻害する方法。

28. 請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ  
またはそれらの薬学的に許容される塩の治療上有効な量を投与することからなる、患者に於ける高脂血症または動脈硬化を治療する方法。  
20

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04257

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int. Cl.<sup>6</sup> C07D471/04, A61K31/435

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int. Cl.<sup>6</sup> C07D471/04, A61K31/435

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,9823615,A(Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.) , 04 June, 1998 (04.06.98) , & JP,10212288,A & EP,947515,A & US,5843957,A	1-26
Y	WO,9638445,A(Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.) , 05 December, 1996 (05.12.96) , & JP,09048780,A & EP,842933,A & US,5843957,A	1-26

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
02 November, 1999 (02.11.99)

Date of mailing of the international search report  
16 November, 1999 (16.11.99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04257

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 27, 28  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
The subject matter of claims 27 and 28 relate to a method for treatment of the human body by therapy, which does not require an international search report by this International Search Authority in accordance with PCT Article 17(2) (a)(i) and Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/04257

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl.<sup>6</sup> C07D471/04, A61K31/435

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl.<sup>6</sup> C07D471/04, A61K31/435

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 9823615, A (住友製薬株式会社), 04.06 月. 1998 (04.06.98) & JP, 10212288, A & EP, 947515, A & US, 5843957, A	1-26
Y	WO, 9638445, A (住友製薬株式会社), 05.12 月. 1996 (05.12.96) & JP, 09048780, A & EP, 842933, A & US, 5843957, A	1-26

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 02.11.99

国際調査報告の発送日 16.11.99

国際調査機関の名称及びあて先  
日本国特許庁 (ISA/J P)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員) 種 村 慈 樹 印 4 P 7624  
電話番号 03-3581-1101 内線 3491

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

- 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。